

SÉRIE A, N° 807.

N° D'ORDRE :

1600.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

M. J. MARTINET,

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSES DANS LA SÉRIE DE L'INDOL, HOMOLOGUES
DU DIOXINDOL ET DE L'ISATINE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le *14 Décembre* Novembre 1918, devant la Commission d'Examen.

MM. HALLER, *Président.*
LEDUC, } *Examinateurs.*
BLAISE, }

PARIS,

GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS,

LIBRAIRES DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE,
Quai des Grands-Augustins, 55.

—
1918

SÉRIE A, N° 807.
N° D'ORDRE :
1600.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

M. J. MARTINET,

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSES DANS LA SÉRIE DE L'INDOL, HOMOLOGUES
DU DIOXINDOL ET DE L'ISATINE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le *14 Décembre* ~~17 Novembre~~ 1918, devant la Commission d'Examen.



MM. HALLER, *Président.*
LEDUC, }
BLAISE, } *Examineurs.*

PARIS,

GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS,

LIBRAIRES DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE,
Quai des Grands-Augustins, 55.

1918

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS.

MM.

Doyen..... P. APPELL, Professeur. Mécanique analytique et Mécanique céleste.

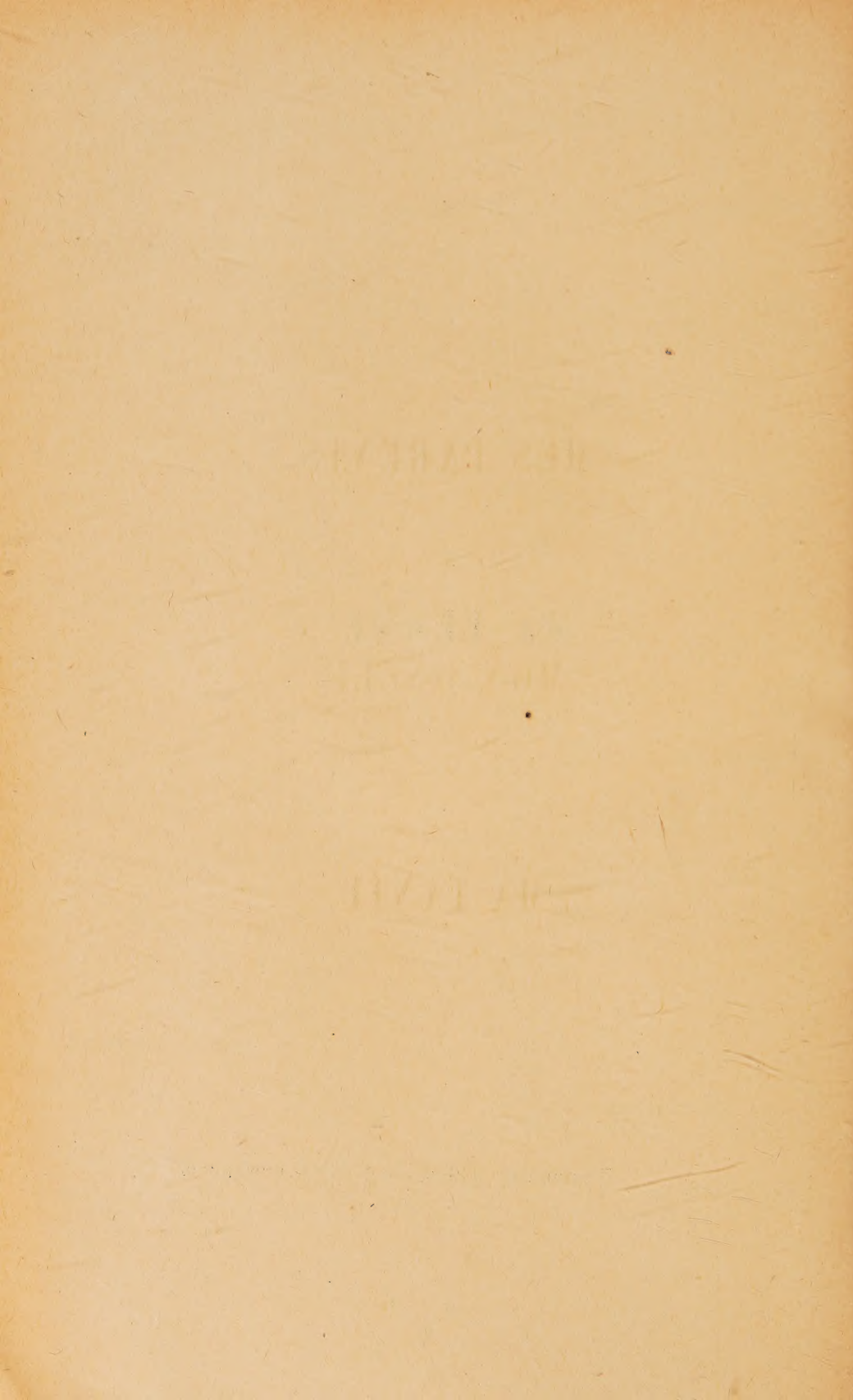
Professeur honoraire... P. PUISEUX.

	LIPPMANN.....	Physique.
	BOUTY.....	Physique.
	BOUSSINESQ.....	Physique mathém. et Calcul des probabilités.
	PICARD.....	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
	Y. DELAGE.....	Zoologie, Anatomie, Physiologie comparée.
	GASTON BONNIER.....	Botanique.
	KENIGS.....	Mécanique physique et expérimentale.
	VELAIN.....	Géographie physique.
	GOUSAT.....	Calcul différentiel et Calcul intégral.
	HALLER.....	Chimie organique.
	JOANNIS.....	Chimie (Enseignement P. C. N.).
	JANET.....	Physique (Enseignement P. C. N.).
	WALLERANT.....	Minéralogie.
	ANDOYER.....	Astronomie.
	PAINLEVÉ.....	Mécanique rationnelle.
	HAUG.....	Géologie.
	HOUSSAY.....	Zoologie.
Professeurs.....	H. LE CHATELIER...	Chimie.
	GABRIEL BERTRAND..	Chimie biologique.
	M ^{me} P. CURIE.....	Physique générale.
	CAULLERY.....	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
	C. CHABRIÉ.....	Chimie appliquée.
	G. URBAIN.....	Chimie.
	ÉMILE BOREL.....	Théorie des fonctions.
	MARCHIS.....	Aviation.
	JEAN PERRIN.....	Chimie physique.
	G. PRUVOT.....	Zoologie, Anatomie, Physiologie comparée.
	MATRUCHOT.....	Botanique.
	ABRAHAM.....	Physique.
	CARTAN.....	Calcul différentiel et Calcul intégral.
	CL. GUICHARD.....	Mathématiques générales.
	MOLLIARD.....	Physiologie végétale.
	N.....	Application de l'Analyse à la Géométrie.
Professeurs adjoints....	N.....	Histologie.
	N.....	Géométrie supérieure.
	N.....	Physiologie.
	LEDUC.....	Physique.
	MICHEL.....	Minéralogie.
	HÉROUARD.....	Zoologie.
	LÉON BERTRAND.....	Géologie.
	REMY PERRIER.....	Zoologie (Enseignement P. C. N.).
	COTTON.....	Physique.
	LESPIEAU.....	Chimie.
	GENTIL.....	Pétrographie.
	SAGNAC.....	Physique (Enseignement P. C. N.).
	PEREZ.....	Zoologie (Evolution des êtres organisés).

Secrétaire..... D. TOMBECK.

A
MA FEMME.

Témoignage d'affection et de reconnaissance.



A
MES PARENTS.

A
MON ONCLE.

A
MA TANTE.

Sentiments affectueux.

A

MONSIEUR L. BOUTROUX,

DOYEN HONORAIRE,
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE BESANÇON.

A

MONSIEUR A. GUYOT,

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE NANCY.

Hommage de profonde reconnaissance.

PREMIÈRE THÈSE.

SYNTHÈSES

DANS

LA SÉRIE DE L'INDOL

HOMOLOGUES

DU DIOXINDOL ET DE L'ISATINE.

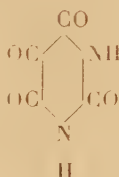
INTRODUCTION.

Les éthers mésoxaliques $R.CO^2—CO—CO^2R$ sont des cétones qui présentent, dans le voisinage de leur carbonyle fonctionnel, deux groupements du type carboxyle, c'est-à-dire électronégatifs. Or on sait que la présence de tels radicaux augmente l'aptitude des cétones à donner des composés d'addition qui, plus nombreux, sont aussi plus stables. Alors que les hydrates d'aldéhydes et de cétones sont généralement des corps dont l'existence est hypothétique, l'hydrate de chloral se forme avec dégagement de chaleur; par simple séjour à l'air les éthers mésoxaliques, huile jaune, s'hydratent et donnent de gros cristaux incolores d'éther dioxymalonique. Il en est de même des éthers

glyoxyliques $\text{H CO} - \text{CO}^2 \text{R}$, dicétosucciniques



dicétobutyriques $\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{CO} - \text{CO}^2 \text{R}$, benzoyl-glyoxylique $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CO} - \text{CO} - \text{CO}^2 \text{R}$, de la pentatricétone $\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{CO} - \text{CO} - \text{CH}^3$ et de l'alloxane



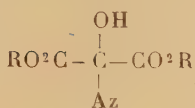
L'aptitude réactionnelle des éthers mésoxaliques a été mise en évidence plus spécialement par M. A. Guyot en France et M. R.-S. Curtiss en Amérique. Nous mentionnerons en particulier les condensations qui ont été faites avec des dérivés de la série aromatique. Les carbures aromatiques ⁽¹⁾, benzène, toluène, xylène, etc., les phénols et éthers phénoliques ⁽²⁾, les amines aromatiques tertiaires ⁽³⁾ donnent avec les éthers mésoxaliques des éthers aryltartroniques (form. I) et diarylmaloniques (form. II), où Az désigne un radical aroma-

⁽¹⁾ A. GUYOT et G. ESTEVA, *Bull.* (4), t. III, p. 803; *Comptes rendus*, t. 148, 1909, p. 564. — A. GUYOT, *Comptes rendus*, t. 149, 1909, p. 788

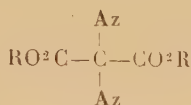
⁽²⁾ A. GUYOT et G. ESTEVA, *Bull.* (4), t. III, p. 803; *Comptes rendus*, t. 148, 1909, p. 719. — G. ESTEVA, *Thèse de doctorat* de l'Université de Nancy, 1910. — A. GUYOT, *Comptes rendus*, t. 149, 1909, p. 788. — A. GUYOT et A. GRY, *Comptes rendus*, t. 149, 1909, p. 928; *Bull.* (4), t. VII, p. 902. — A. GUYOT et A. DE ROUSTCHINSKY, *Bull.* (4), t. IX, p. 331. — A. ROUSTCHINSKI, *Thèse de doctorat* de l'Université de Nancy, 1911.

⁽³⁾ A. GUYOT et E. MICHEL, *Bull.* (4), t. III, p. 803; *Comptes rendus*, t. 148, 1909, p. 229. — A. GUYOT, *Comptes rendus*, t. 149, 1909, p. 788. — E. MICHEL, *Thèse*, 1911.

tique.



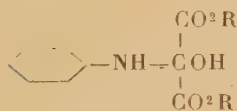
Form. I.



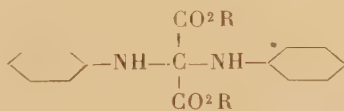
Form. II.

M. A. Guyot a d'ailleurs généralisé sa réaction en remplaçant l'éther mésoxalique par des éthers acidylglyoxyliques ⁽¹⁾. La condensation des éthers mésoxaliques et des amines secondaires aromatiques n'a été étudiée qu'avec les monoalcoylorthotoluidines. Ces toluidines se comportent comme des amines tertiaires ⁽²⁾.

Les amines primaires aromatiques agissent différemment et donnent des éthers arylaminotartroniques (form. I) et diaryldiaminomaloniques (form. II) comme l'ont montré R.-S. Curtiss et ses élèves ⁽³⁾ et Schmitt ⁽⁴⁾.



I.



II.

M. Guyot a bien voulu me confier le soin d'étendre aux amines secondaires la réaction qu'il avait appliquée aux amines tertiaires. Avec M. Michel, M. Guyot avait observé que deux amines secondaires orthosubstituées, la monoéthyl et la monométhylorthotoluidine se comportaient comme des amines tertiaires. Cette similitude d'action entre les monoalcoylorthotoluidines et les

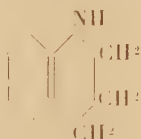
⁽¹⁾ A. GUYOT et V. BADONNEL, *Comptes rendus*, t. 148, 1909, p. 847.
— A. GUYOT, *Comptes rendus*, t. 149, 1909, p. 788.

⁽²⁾ E. MICHEL, *Thèse de doctorat* de l'Université de Nancy, 1911.

⁽³⁾ R.-S. CURTISS et F.-G.-C. SPENCER, *Am. chem. Soc.*, t. 31, p. 1053. — R.-S. CURTISS, H. HILL et R.-H. LEWIS, *Am. chem. Soc.*, t. 33, p. 400.

⁽⁴⁾ Ch. SCHMITT, *Comptes rendus*, t. 141, 1905, p. 48.

amines tertiaires a été observée à plusieurs reprises. On a expliqué le peu d'activité de l'hydrogène aminé par des empêchements d'ordre stérique. Nous avons tout d'abord cru que la tétrahydroquinoléine



se comporterait d'une manière analogue à une mono-alcoylorthotoluidine, mais nous avons constaté qu'elle donnait lieu à une réaction inattendue et tout à fait intéressante que nous avons d'ailleurs étendue à un certain nombre d'amines aromatiques secondaires et primaires.

Une amine aromatique primaire ou secondaire chauffée avec un éther mésoxalique ou son hydrate, en milieu acétique, donne un composé blanc cristallisé, saponifiable par la potasse à l'air avec des changements de coloration caractéristiques. On obtient finalement une solution limpide jaunée stable qui, par acidulation, donne une isatine.

L'objet de ce travail est d'élucider cette réaction. Nous croyons actuellement pouvoir la décomposer en les phases suivantes, la plupart des produits intermédiaires ont pu être isolés.

Première phase : Obtention d'éthers arylamino-tartroniques (form. I).

Deuxième phase : Cyclisation de ces éthers en éthers indoxanthiques (form. II).

Troisième phase : Transposition des éthers indoxanthiques en éthers dioxindol-carboniques (form. III).

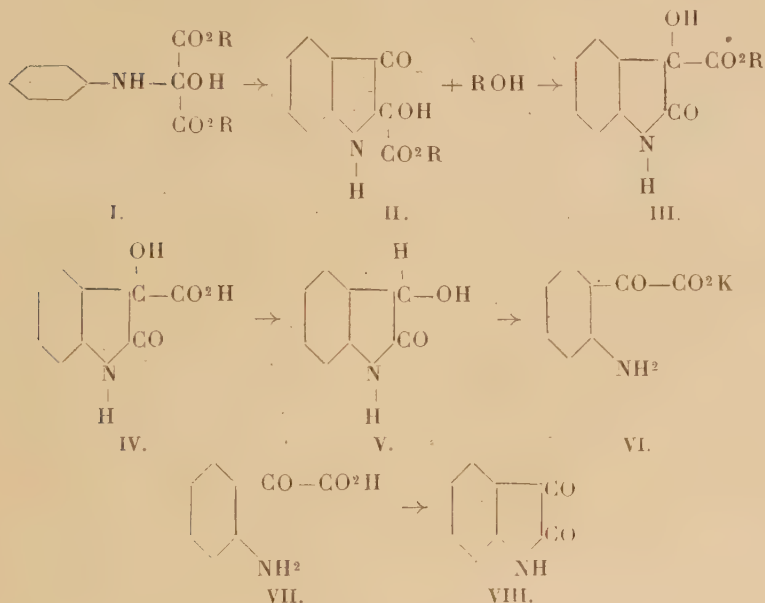
Quatrième phase : Saponification en acides dioxindol-3-carboniques (form. IV).

Cinquième phase : Décarboxylation et obtention de dioxindol (form. V).

Sixième phase : Oxydation du dioxindol en milieu alcalin et transformation en isatate alcalin (form. VI).

Septième phase : Obtention d'acides isatiques (form. VII).

Huitième phase : Lactamisation en isatine (form. VIII).



Première phase. — Par traitement à froid, d'une amine aromatique, par le mésoxalate d'éthyle ou de méthyle en milieu acétique, il se forme un éther arylamino-tartrique identique à celui obtenu par M. Curtiss et ses élèves (¹). Nous n'avons pas étudié ces produits qui font l'objet des recherches de M. Curtiss. Nous en avons isolé un cependant, celui de la paratoluidine et

(¹) R.-S. CURTISS, H. HILL et R.-H. LEWIS, *loc. cit.*

du mésoxalate d'éthyle et nous l'avons transformé, par ébullition avec de l'acide acétique, en éther dioxindol-3-carbonique. L'existence de cette première phase a donc ainsi été établie.

Deuxième phase. — Par ébullition dans l'acide acétique, l'éther arylaminotartrique se cyclise. La cyclisation est évidente, il y a élimination d'une molécule d'alcool sous forme d'acétate d'éthyle, facile à caractériser. Mais au lieu d'arriver à l'éther indoxanthique prévu, on obtient l'éther dioxindol-3-carbonique. Cette deuxième phase conserve donc un caractère hypothétique ; il faut admettre qu'il y a transposition du carboxyle, supposition qui est légitimée dans les travaux de Kalb ⁽¹⁾, ce chimiste ayant réalisé expérimentalement la transformation de l'éther indoxanthique en éther dioxindol-3-carbonique.

Troisième phase. — Le produit que nous isolons, cristallisé, est un éther dioxindol-3-carbonique. Nous avons pu en effet l'obtenir par synthèse à partir d'une isatine que l'on traite par l'acide cyanhydrique ; il se forme l'hydrocyanisatine correspondante, c'est-à-dire le nitrile de l'acide dioxindol-3-carbonique. Celui-ci, saponifié par l'acide chlorhydrique alcoolique, donne l'éther dioxindol-3-carbonique cherché. Cette méthode d'identification a été employée par Kalb ⁽²⁾, qui l'a appliquée au dioxindol-3-carbonate d'éthyle obtenu par transposition de l'éther indoxanthique.

Nous décrivons une synthèse d'éther dioxindol-3-carbonique par l'hydrocyanisatine à propos de l'éther éthylique de l'acide triméthylène-1.7-dioxindol-3-carbonique.

⁽¹⁾ L. KALB, *D. ch. G.*, t. XLIV, 1911, p. 1455.

⁽²⁾ L. KALB, *loc. cit.*

Quatrième phase. — L'éther dioxindol-3-carbonique, saponifié par la potasse à l'abri de l'air, doit donner le sel de potassium de l'acide dioxindol-3-carbonique. Nous n'avons pas cherché à isoler ce produit, connaissant la grande instabilité, à l'air, de ces composés en milieu alcalin. Nous n'avons pas non plus essayé d'isoler l'acide lui-même, car il est très instable et perd rapidement du gaz carbonique.

Cinquième phase. — Si l'on acidule le produit de saponification, à l'abri de l'air, de l'éther dioxindol-3-carbonique, il se dégage du gaz carbonique et il se forme un précipité de dioxindol. Ces dioxindols ont été isolés et leur constitution établie :

1^o Par comparaison de leurs propriétés avec celles des dioxindols connus ; nous en avons obtenu trois déjà mentionnés et les autres avaient des propriétés comparables ;

2^o Par l'analyse ;

3^o Par leur mode d'obtention et leur transformation en isatine ;

4^o Par identification de ces dioxindols avec ceux que l'on obtient en réduisant les isatines par l'hydro-sulfite de sodium.

Sixième phase. — Le dioxindol traité, par une lessive de potasse à l'air, à la température du bain-marie donne une solution foncée d'abord brun violet, puis verdâtre. Nous n'avons aucun renseignement sur la nature des corps qui donnent ces colorations ; elles sont d'ailleurs fugaces et en quelques instants la liqueur devient jaune clair limpide, nous avons une solution d'isatate de potassium. Si la concentration est convenable, ce sel peut cristalliser de sa solution. Il peut s'obtenir également par dissolution de l'isatine dans la potasse

aqueuse. Ce mode de formation, joint à l'analyse, en prouve la constitution.

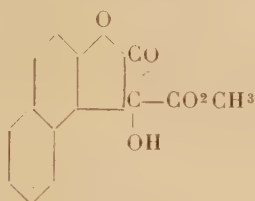
Septième phase. — La solution refroidie d'isatate de potassium, additionnée d'acide chlorhydrique, en quantité calculée, donne un précipité d'acide isatique. Cet acide n'a généralement qu'une existence éphémère, mais dans certains cas nous avons pu l'isoler et l'analyser.

REMARQUE : On pourrait supposer aussi que nous sommes en présence de sels internes de l'amine, qui auraient même formule brute et sans doute même coloration. Mais il est plus légitime de penser que ce sont des acides isatiques, car la stabilité des produits obtenus est d'autant plus grande que la force de la fonction aminée est moindre. La facile dissolution de ces produits dans l'éther s'accorde d'ailleurs mieux avec cette manière de voir.

Huitième phase. — Ces acides isatiques chauffés au sein de l'eau, ou même abandonnés à eux-mêmes, se transforment plus ou moins vite en isatine; ils se déshydratent et prennent une teinte plus rouge. Ces isatines ont été caractérisées par l'analyse, par comparaison avec les isatines connues, par leur dissolution en violet, puis en jaune dans les alcalis si elles ne sont pas substituées à l'azote, par leur dissolution immédiate en jaune dans ce réactif si elles ont un substituant dans cette position, par la réaction de l'indophénine, leur coloration, leur phénylhydrazone, etc.

Pour certaines amines, la réaction est si rapide et si régulière qu'on peut en quelques minutes, en tube à essai, obtenir une isatine pure pour des réactions caractéristiques. Cette réaction est à rapprocher de

celle observée par MM. A. Guyot et A. Roustchinsky ⁽¹⁾ dans l'action des éthers mésoxaliques sur le para-crésol et surtout sur le β -naphtol. Dans le cas du β -naphtol il se forme le 2-céto-3-oxy- β -naphto-2.3-dihydro- α -furfurane-3-carbonate de méthyle.



Ce corps, saponifié par la potasse, fournit la lactone de formule



analogue à la β -naphtisatine.

Pour l'exposition nous diviserons ce travail en quatre Chapitres :

- I. *Éthers dioxindol-3-carboniques.*
- II. *Dioxindols.*
- III. *Isatines.*
- IV. *Acides isatiques et isatates métalliques.*

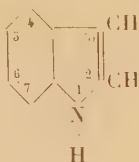
Dans chacun de ces chapitres nous étudierons tout d'abord les dérivés obtenus à partir des amines primaires aromatiques (paratoluidine, métaxyldine-1.3.4, α -naphthylamine, β -naphthylamine), puis ceux qui corres-

(¹) A. ROUSTCHINSKY, *Thèse de doctorat* de l'Université de Nancy, 1911.

pendent aux amines secondaires aromatiques (monoéthylaniline, parabromomonométhylaniline, monoéthylaniline, parabromomonométhylaniline, éthyl- β -naphthylamine), enfin ceux qui proviennent des bases tétrahydroquinoléiques (tétrahydroquinoléine, paraméthyltétrahydroquinoléine, paraméthyltétrahydroquinolaldine).

Un certain nombre d'autres amines en présence d'acide acétique cristallisable et de mésoxalate de méthyle ou d'éthyle, c'est-à-dire traitées exactement comme les amines précitées, n'ont donné aucun dérivé indolique. Nous avons donc à enregistrer des essais infructueux avec l'aniline, la parabromaniline, la méta et la paraphénylènediamine, la diméthylparaphénylènediamine asymétrique, la benzidine, le paraamidophénol, l'anisidine, la phénétidine, le carbazol, la phényldihydroacridine.

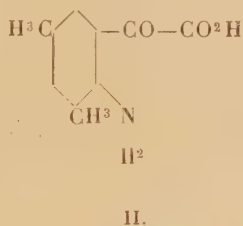
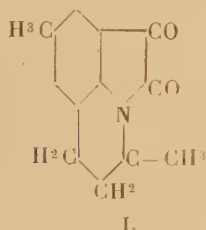
Nomenclature. — Les produits obtenus renferment généralement le noyau indolique, ils appartiennent au type du dioxindol et de l'isatine. Nous indiquerons la position des substituants, comme le font la plupart des auteurs, en numérotant les différents sommets comme pour l'indol lui-même.



C'est ainsi que nous appelons *dioxindol-3-carbonate d'éthyle* les produits de condensation des amines et du mésoxalate d'éthyle. La nomenclature est simple dans le cas des amines benzéniques; dans celui des dérivés des naphtylamines, nous désignerons, conformément à l'usage, par α - et β -naphtisatine les lactames

des acides amino-2-naphtyl-1-glyoxylique et amino-1-naphtyl-2-glyoxylique et par α - et β -naphtodioxindols, les dioxindols correspondants.

Quant aux dérivés des bases quinoléiques hydrogénées, nous les considérons comme des dérivés des amines aromatiques substituées en 1.7 par le radical divalent triméthylène ($-\text{CH}^2-\text{CH}^2-\text{CH}^2$); ainsi nous appelons 1.7-triméthylène isatine, l'isatine qui correspond à la tétrahydroquinoléine. Quand il y a des substitutions sur le groupe triméthylène, nous indiquons la place des substituants en désignant par α , β , γ les trois atomes de carbone comptés à partir de l'azote. Par exemple, l'isatine obtenue à partir de la paraméthyltétrahydroquinaldine (2.6-diméthyltétrahydroquinoléine) sera appelée 1.7-(α -méthyltriméthylène)-5-méthylisatine (form. I).



Il nous reste à faire une remarque au point de vue de la nomenclature des acides isatiques. Ce sont des acides orthoaminophénylglyoxyliques; ainsi envisagé, il serait logique de numéroté : 1 le carbone qui porte le résidu glyoxylique, 2 le carbone qui porte le groupe aminé. Mais cette manière de faire entraînerait un numérotage différent pour les isatines et les acides isatiques qui en dérivent, nous avons préféré employer exactement la même nomenclature pour les acides isatiques et les isatines : c'est ainsi que nous appellerons *acide 5.7-diméthylisatique* (form. II) celui qui correspond à la 5.7-diméthylisatine.

Ces recherches m'ont été inspirées par M. A. Guyot ⁽¹⁾, professeur à la Faculté des Sciences de Nancy. M. Guyot ne me ménagea ni ses bontés, ni ses conseils, et c'est à la fois à l'homme et au savant que je suis heureux d'exprimer ici mon affectueuse reconnaissance. Ce travail a été commencé à l'Institut chimique de Nancy ; c'est avec empressement que je saisis l'occasion de remercier à nouveau M. Guntz, directeur, qui m'a accordé avec tant de généreuse amabilité des facilités toutes particulières pour mes recherches. En raison des événements, je les ai poursuivies à Besançon. L'impossibilité de travailler, tout d'abord, dans les locaux de la chimie occupés par des services de l'armée, m'a permis d'apprécier une fois de plus la cordiale hospitalité du D^r Ant. Magnin, directeur de l'Institut botanique qui a mis gracieusement à ma disposition le laboratoire de physiologie végétale. J'ai achevé ces recherches dans les locaux de la chimie générale et dans ceux de la chronométrie. Je prie M. Arçay d'accepter mes remerciements. Je suis heureux de les adresser aussi à M. Prieur, directeur de l'École de Médecine, bibliothécaire ; à M. Guillin et à M. Zorn qui ont toujours cherché à me rendre service.

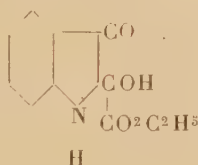
Je prie M. le professeur Haller de bien vouloir agréer l'expression de ma respectueuse gratitude pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à mon travail.

(1) A. GUYOT et J. MARTINET, *Comptes rendus*, t. 156, 1913, p. 1625.

CHAPITRE I.

ÉTHERS DIOXINDOL-3-CARBONIQUES.

Généralités. — Par condensation d'amines aromatiques secondaires et primaires avec les mésoxalates de méthyle et d'éthyle, nous obtenons des éthers dioxindols-3-carboniques. Le dioxindol-3-carbonate d'éthyle était connu; mais aucun homologue n'avait été préparé. Kalb l'avait obtenu par deux méthodes ⁽¹⁾ : par transposition de l'éther indoxanthique (form. I) en présence de soude caustique et par synthèse à partir de l'isatine.



Form. I.

Toute isatine possède dans son noyau azoté deux carbonyles dont l'un seulement, celui situé en β par rapport à l'azote, confère à la molécule des propriétés cétoniques mises en évidence, par exemple, par la formation d'hydrazone, d'oxime, de composé bisulfite, etc. Or, on sait que les cétones fixent les éléments de l'acide cyanhydrique pour donner les nitriles d'acides α -alcool. L'isatine, considérée comme cétone, fournira donc dans ces conditions le nitrile qui correspond à l'acide dioxindol-3-carbonique. On passe facile-

(¹) L. KALB, *D. ch. G.*, t. XLIV, p. 1455.

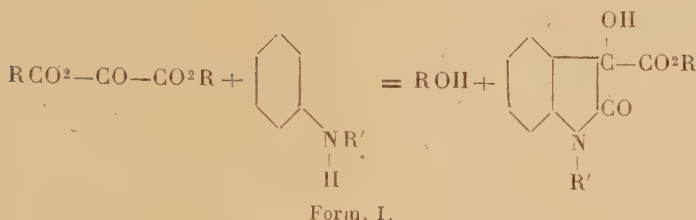
ment de ce nitrile à l'éther éthylique correspondant par action d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'alcool absolu. Nous avons utilisé ce mode de formation pour établir la constitution de nos produits de condensation. Par cette synthèse nous avons préparé le 1.7-triméthylène dioxindol-3-carbonate d'éthyle et nous l'avons identifié avec le produit de condensation de la tétrahydroquinoléine et du mésoxalate d'éthyle.

Toutes les condensations que nous allons décrire ont été faites au sein de l'acide acétique cristallisable et ont porté sur les quantités équimoléculaires d'amines et d'éthers mésoxaliques ou plus généralement de leurs hydrates (éthers dioxymaloniques). L'opération s'effectue à 60° ou à la température du bain-marie pour les amines secondaires, à l'ébullition pour les amines primaires. Elle dure de quelques minutes à deux heures et ne nécessite souvent pour tout appareil qu'un simple ballon. Le produit de la réaction cristallise parfois par refroidissement. En général, on entraîne par un courant de vapeur d'eau l'acétate d'éthyle formé, l'acide acétique et l'amine qui n'aurait pas réagi, si elle est volatile. Il reste une goutte huileuse qui cristallise avec facilité par addition d'un peu d'acide chlorhydrique étendu. Les purifications par cristallisation sont faites dans l'alcool méthylique ou éthylique et dans l'acide acétique. Exceptionnellement, nous utilisons l'eau et l'éther. Le rendement varie suivant la nature de l'amine de 50 à 100 pour 100. Il est le meilleur avec les amines secondaires para-substituées.

En résumé, nous partons d'amines aromatiques primaires ou secondaires et d'éther mésoxalique, et nous arrivons à un composé indolique du type éther dioxindol-3-carbonique (form. I).

Nous pouvons traduire ce résultat par l'équation

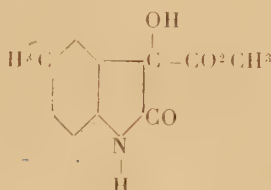
suivante :



Condensation des mesoxalates de méthyle et d'éthyle
et des amines primaires.

PARATOLUIDINE ET MÉSOXALATE DE MÉTHYLE.

5-méthyl-dioxindol-3-carbonate de méthyle



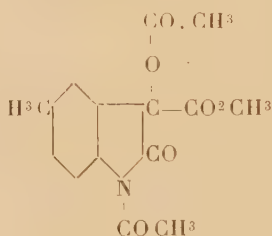
On dissout $\frac{1}{10}$ de molécule de mésoxalate de méthyle dans six fois son poids environ d'acide acétique cristallisable. On fait bouillir cette solution dans un ballon assez vaste muni d'un réfrigérant à reflux; par l'intermédiaire d'une ampoule à robinet on introduit goutte à goutte, sans que l'ébullition cesse, une solution acétique de $\frac{1}{10}$ de molécule de paratoluidine. On chauffe encore pendant quelques minutes, après l'addition de toute l'amine et l'on étend de beaucoup d'eau la solution encore chaude. Celle-ci est brune et laisse déposer une poudre cristalline assez fortement colorée. Le rendement est de 80-85 pour 100. On lave cette poudre avec de l'éther et on la fait recristalliser deux fois dans

l'alcool méthylique. On obtient des prismes aplatis, blancs, brillants (F. 251°) qui sont l'éther attendu. Il est insoluble dans la benzine, presque insoluble dans l'éther, soluble dans l'acide acétique et l'alcool. Il se dissout dans les alcalis, au contact de l'air et donne une solution tout d'abord vert jaune foncé, puis jaune clair. De la solution limpide l'acide chlorhydrique précipite la méthyl-5-isatine. Il donne à l'acide sulfurique une belle coloration violette.

Analyse.

Poids de substance.....		g
» de gaz carbonique.....		0,04436
» d'eau.....		0,09769
		0,02173
		Calculé
		pour
	Trouvé.	C ¹¹ H ¹¹ O ⁴ N.
C pour 100.....	60,06	59,76
H »	5,44	4,97

Diacétyl-5-méthyldioxindol-3-carbonate de méthyle



L'éther dioxindol-3-carbonique qui vient d'être décrit renferme 2 atomes d'hydrogène susceptibles d'être remplacés par des groupes acétyl (CO.CH³); c'est ce que confirme l'expérience. Ce dérivé diacétylé s'obtient très facilement par ébullition de l'éther avec quatre fois son poids d'anhydride acétique rectifié. La solution

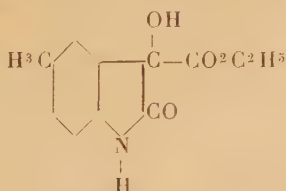
limpide, très légèrement colorée en jaune, donne par addition d'eau un précipité qui cristallise rapidement. Purifié, par cristallisations dans l'alcool méthylique, il forme des cristaux massifs, blancs, brillants (F. 132°). Le rendement est de 98-99 pour 100. Il donne avec l'acide sulfurique à 66° B. une solution rose. En présence d'acide sulfurique à 55° B. et d'une goutte de solution benzénique de thiophène à 3 pour 100, il donne au bout de quelques heures une belle solution bleue (1).

Analyse.

Poids de substance.....		g
» de gaz carbonique.....		0,2529
» d'eau.....		0,5440
		0,1142
		Calculé
		pour
	Trouvé.	C ¹⁵ H ¹⁵ O ⁶ N.
C pour 100.....	58,66	59,01
H »	5,01	4,91

PARATOLUIDINE ET MÉSOXALATE D'ÉTHYLE.

5-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle



Le mode opératoire est celui employé pour la préparation de l'éther méthylique. Mais l'éther éthylique

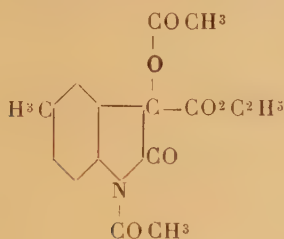
(1) Nous avons toujours utilisé le thiophène sous forme d'une solution benzénique à 3 pour 100.

cristallise moins facilement que le dérivé méthylique correspondant, aussi entraînons-nous l'acétate d'éthyle, l'acide acétique, l'amine en excès par un courant de vapeur d'eau, sans risque de voir la masse se prendre rapidement en bloc. Nous avons opéré sur $\frac{1}{5}$ de molécule, le rendement a été de 80 pour 100. Le produit brut, très fortement coloré en brun, est lavé à l'éther et recristallisé dans l'alcool. Entre chaque cristallisation dans l'alcool, nous faisons un nouveau lavage à l'éther, ce qui élimine beaucoup plus rapidement l'impureté colorée. Nous obtenons finalement des cristaux blancs (F. 212°). Ils sont un peu solubles à chaud dans la benzine, très peu solubles dans l'eau, facilement solubles à chaud dans l'acide acétique et l'alcool, peu à froid.

L'ammoniaque aqueuse les dissout avec une coloration jaune rouge. Le 5-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle se dissout facilement dans l'acide sulfurique concentré avec une coloration rose, puis violette, puis bleue. Cette solution s'altère en quelques heures et prend une teinte jaune brun. Les alcalis le saponifient à l'air avec les mêmes apparences de coloration que l'éther méthylique.

Analyse.

Poids de substance.....	g	0,1999
» de gaz carbonique.....	g	0,4473
» d'eau.....	g	0,0996
	Calculé	
	pour	
	Trouvé.	C ¹² H ¹³ O ¹ N.
C pour 100.....	61,03	61,20
H »	5,57	5,53

Diacétyl-5-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle

On traite, pendant 1 heure et demie environ, le 5-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle par cinq fois son poids d'anhydride acétique rectifié et bouillant. Il ne se dépose rien par refroidissement.

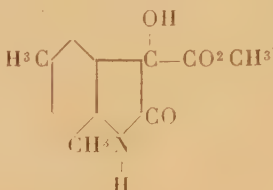
On ajoute de l'eau, il se forme une huile qui cristallise au bout de quelques instants d'agitation. Cristallisé dans l'alcool, le produit forme de beaux cristaux blancs (F. 110°) ; le rendement est sensiblement quantitatif. Ce corps se dissout facilement dans l'alcool, la benzine, l'éther. Il donne dans l'acide sulfurique, à la température ordinaire, une solution rouge violacé sur laquelle on peut obtenir la réaction de l'indophénine.

Analyse.

Poids de substance.....	0,04386	
» de gaz carbonique.....	0,09681	
» d'eau.....	0,02233	
		Calculé pour
	Trouvé.	C ¹⁶ H ¹⁷ O ⁶ N.
C pour 100.....	60,20	60,19
H »	5,65	5,32

MÉTAXYLIDINE-1.3.4 ET MÉSOXALATE DE MÉTHYLE.

5.7-diméthyl-dioxindol-3-carbonate de méthyle

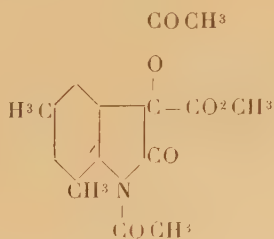


On porte à l'ébullition, dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, une solution acétique de $\frac{1}{5}$ de molécule de mésoxalate de méthyle et, par une ampoule à robinet, on introduit une solution acétique chaude de $\frac{1}{5}$ de molécule de métaxylidine-1.3.4 pure. Lors de l'addition de l'amine, l'ébullition devient plus intense et continue assez longtemps encore, lorsqu'on a cessé de chauffer. Ceci est dû vraisemblablement à la formation d'acétate de méthyle qui se dégage. Quand l'ébullition a cessé, on chauffe encore pendant quelques minutes et l'on abandonne le produit de la réaction. Par refroidissement, il ne tarde pas à se former des cristaux orangés du produit cherché à peu près pur. Les eaux mères acétiques traitées par un courant de vapeur d'eau en fournissent encore une petite quantité. Le rendement total est d'environ 65 pour 100. L'éther dioxindol-3-carbonique est purifié par des cristallisations alternées dans l'alcool méthylique et dans l'acide acétique. On obtient finalement des cristaux blancs qui fondent à 260°. La solubilité dans l'acide acétique et l'alcool méthylique est assez faible. Dans ce dernier solvant, par exemple, elle est de l'ordre de 3 pour 100 à chaud et de 1 pour 100 à froid. La solubilité dans l'acide acétique est neuf fois plus grande à chaud qu'à froid.

Analyse.

Poids de substance.....		^g 0,1939
» de gaz carbonique.....		0,4340
» d'eau.....		0,0891
		Calculé pour
	Trouvé.	C ¹² H ¹³ O ⁴ N.
C pour 100.....	61,04	61,27
H »	5,10	5,53

Ce produit ne semble pas se dissoudre dans l'acide sulfurique à 55° B. même au bain-marie. L'addition de triophène à cette température provoque l'apparition d'une teinte bleue intense. Au contraire, l'acide sulfurique à 66° B. donne à froid, et plus rapidement à chaud, une solution rose sur laquelle il est impossible d'obtenir ni à froid, ni à chaud, la réaction de l'indophénine.

Diacétyl-5.7-diméthyl-dioxindol-3-carbonate de méthyle

Dans un ballon, muni d'un réfrigérant à reflux, on porte à l'ébullition pendant une demi-heure environ 2^g,25 de diméthyl-3.7-dioxindol-3-carbonate de méthyle dissous dans 10^g d'anhydride acétique. Par addition d'eau distillée à la solution, il précipite une poudre cristalline blanche qui, séchée, fond à 227°. Le rendement est de 82 pour 100. Le produit est pur. Une cristallisation dans l'acide acétique à 50 pour 100

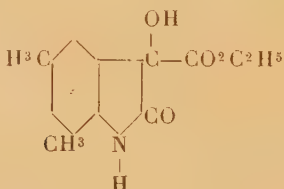
n'en élève pas le point de fusion. Il forme de fines aiguilles blanches brillantes qui se subliment facilement. Il est très soluble dans l'alcool méthylique et dans l'acide acétique. Il se comporte vis-à-vis de l'acide sulfurique à 66° B. ou à 55° B. comme l'éther dioxindol carbonique dont il dérive.

Analyse.

		g
Poids de substance.....		0,1975
» d'acide carbonique.....		0,4350
» d'eau.....		0,0921
		Calculé
	Trouvé.	pour
		C ¹⁶ H ¹¹ O ⁶ N.
C pour 100.....	60,06	60,18
H »	5,18	5,32

MÉTAXYLIDINE-1.3.4 ET MÉSOXALATE D'ÉTHYLE.

5.7-diméthylldioxindol-3-carbonate d'éthyle

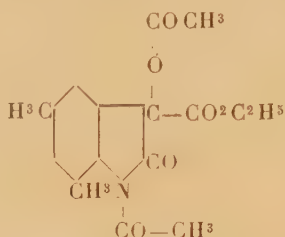


Nous avons suivi, pour la préparation de ce produit, une marche analogue à celle employée pour le dérivé méthylique correspondant. L'amine pure utilisée, fraîchement distillée, était parfaitement incolore. L'opération a porté sur $\frac{1}{10}$ de molécule en présence de 50g d'anhydride acétique cristallisable. Par refroidissement, nous avons obtenu 44g de cristaux légèrement colorés (F. 215°). Nous traitons les eaux mères acétiques par un courant de vapeur d'eau, nous avons

caractérisé l'acétate d'éthyle dans les premières portions condensées. Nous obtenons encore ainsi 11 g,5 de produit qui fond à 200°. Le rendement total est donc de 64 pour 100. Lorsqu'on effectue la condensation, la solution se colore en rouge orangé et il en était déjà de même pour la condensation correspondante avec le mésoxalate de méthyle. Nous pensions que cette coloration était due à une transformation partielle de l'éther dioxindol-3-carbonique en isatine au contact de l'air, mais une opération effectuée dans une atmosphère d'hydrogène a donné, tant au point de vue de la coloration que du rendement, des résultats tout à fait analogues aux précédents. L'oxygène de l'air n'intervient donc pas dans la formation de l'impureté colorée. Des cristallisations alternées dans l'acide acétique et dans l'alcool permettent d'obtenir de beaux cristaux incolores qui fondent à 216°. L'acide acétique débarrasse bien le produit de l'impureté colorée, mais n'élève pas sensiblement le point de fusion. Il est insoluble dans la benzine et dans l'éther, cinq fois plus soluble à chaud qu'à froid dans l'alcool. Il se dissout dans l'acide sulfurique à 66° B. à froid, dans celui à 55° B. au bain-marie avec une coloration rouge. La solution sulfurique à 55° B. seule permet, comme pour le dérivé méthylique, d'obtenir la réaction de l'indophénine.

Analyse.

Poids de substance.....		g 0,2050
» de gaz carbonique.....		0,4685
» d'eau.....		0,1137
		Calculé pour
	Trouvé.	C ¹³ H ¹⁵ O ⁴ N.
C pour 100.....	62,32	62,55
H »	6,10	6,00

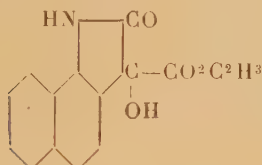
Diacétyl-5.7-diméthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle

On porte à l'ébullition, pendant 1 heure environ, 8^g de 5.7-diméthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle, dissous dans 20^g d'anhydride acétique rectifié. On abandonne le produit de la réaction. Au bout de 6 heures il se dépose des cristaux dont le poids représente 66 pour 100 du rendement théorique. Ils sont blancs et purs pour l'analyse.

Analyse.

Poids de substance.....		^g 0,2126
» de gaz carbonique.....		0,4784
» d'eau.....		0,1020
		Calculé pour
	Trouvé.	C ¹⁵ H ¹⁹ O ⁶ N.
C pour 100.....	61,37	61,26
H »	5,33	5,70

Les eaux mères retiennent une forte proportion de produit. Après deux cristallisations dans l'alcool éthylique, nous obtenons de fines aiguilles enchevêtrées (F. 203°-204°) solubles dans 20 fois leur poids d'alcool bouillant et 5 fois leur poids d'alcool froid, solubles dans l'éther et l'acide acétique. Ce produit se comporte, vis-à-vis de l'acide sulfurique, exactement comme l'éther dioxindol-3-carbonique dont il dérive.

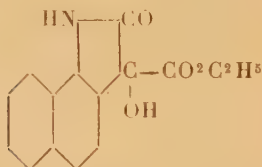
α -NAPHTYLAMINE ET MÉSOXALATE DE MÉTHYLE. *α -naphtodioxindol-3-carbonate de méthyle*

Ce produit s'obtient facilement par condensation dans l'acide acétique bouillant de 7^g d' α -naphtylamine et de 9^g de mésoxalate de méthyle. Après une demi-heure de chauffe on étend d'eau pour éviter une prise en bloc de la masse. On abandonne pendant 1 jour le produit de la réaction et on l'essore. Le rendement est presque théorique. Après des cristallisations nombreuses et alternées dans l'acide acétique et dans l'alcool méthylique, on obtient des paillettes brillantes, légèrement rosées, qui fondent à 268°. Ni les cristallisations répétées, ni le traitement par le noir animal, ne parviennent à éliminer complètement l'impureté colorée. Cet éther est peu soluble dans l'acide acétique et le chloroforme, insoluble dans la benzine et le toluène. L'alcool méthylique bouillant en dissout 3 à 4 pour 100; la solubilité dans ce solvant n'est d'ailleurs que deux fois et demie moindre à froid qu'à chaud. Il se dissout facilement dans le benzoate d'éthyle chaud, mais la solution brunit rapidement. Il se dissout, dans les alcalis, à l'air avec une coloration brunâtre foncée; par agitation et chauffage au bain-marie la solution passe au jaune, elle contient l' α -naphtisatate alcalin; l'addition d'acide chlorhydrique à la solution donne un précipité d' α -naphtisatine.

Analyse.

Poids de substance.....		g	0,2102
» de gaz carbonique.....			0,5009
» d'eau.....			0,0846
		Calculé	
		pour	
	Trouvé.	C ¹³ H ¹¹ O ¹ N.	
C pour 100.....	64,99		65,36
H »	4,47		4,28

Traité pendant une demi-heure par l'anhydride acétique bouillant, ce produit donne un dérivé acétylé qui fond vers 190° et qui est très soluble dans l'acide acétique et l'alcool méthylique.

*α-NAPHTYLAMINE ET MÉSOXALATE D'ÉTHYLE.**α-naphtodioxindol-3-carbonate d'éthyle*

La préparation est analogue à celle du dérivé méthylique précédent. Nous employons des quantités équivalentes ($\frac{1}{3}$ de molécule) de mésoxalate d'éthyle et d'*α*-naphtylamine, nous obtenons, après addition d'eau acidulée d'un peu d'acide chlorhydrique, 50g d'un produit brun qui est l'éther désiré. Le rendement est de 93 pour 100. Le produit brut fond à 186°. Un simple lavage à l'éther élève le point de fusion jusqu'à 195°. Après six cristallisations dans l'alcool éthylique, nous obtenons de beaux cristaux massifs, brillants, mais encore légèrement colorés en rose. Dès les premières

cristallisations le point de fusion monte à 201° et il est impossible de l'élever davantage. Cet éther est soluble dans 4 fois son poids d'alcool éthylique chaud et dans 20 fois son poids d'alcool froid. Il est très soluble dans l'acide acétique et le chloroforme, soluble dans le toluène chaud et peu dans l'éther. L'éther de pétrole le précipite cristallin de sa solution chloroformique. La potasse aqueuse, à l'air, le dissout avec des virages de coloration qui vont du brun verdâtre au jaune clair. La solution jaune donne, par l'acide chlorhydrique, un précipité d' α -naphtisatine qui fond immédiatement à 255° , point de fusion donné par Huisberg.

Les α -naphtodioxindol-3-carbonates de méthyle et d'éthyle donnent, avec l'acide sulfurique en présence de thiophène, la réaction bleue de l'indophénine.

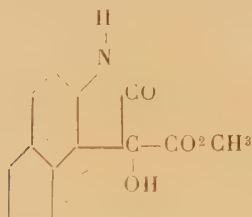
Analyse.

Poids de substance.....	0,2604	
» de gaz carbonique.....	0,5687	
» d'eau.....	0,1196	
		Calculé pour
	Trouvé.	$C^{12}H^{13}O^4N$.
C pour 100.....	59,56	59,72
H »	5,10	4,97

Si l'on fait bouillir le produit de condensation de l' α -naphtylamine et du mésoxalate d'éthyle avec quatre fois son poids d'anhydride acétique, la solution brunit fortement. Après refroidissement on traite par l'eau et l'on extrait à l'éther. On lave plusieurs fois la solution éthérée avec une solution de carbonate de soude, puis à l'eau, on dessèche la solution et on laisse évaporer. Après une cristallisation dans l'alcool, les cristaux fondent vers 142° .

Condensation de la β -naphtylamine et du mésoxalate de méthyle.

β -naphtodioxindol-3-carbonate de méthyle



Cet éther s'obtient par addition d'une solution acétique de β -naphtylamine à une solution acétique bouillante de mésoxalate de méthyle, 100^{cm} environ d'acide acétique cristallisable pour $\frac{1}{5}$ de molécule des constituants. La plus grande partie du produit de condensation cristallise par refroidissement, l'addition d'eau aux eaux mères permet encore d'en obtenir une certaine quantité. Le rendement est de 80 pour 100. La purification du produit est assez difficile à cause de sa faible solubilité dans les solvants usuels. Il est peu soluble dans l'acide acétique et dans l'alcool méthylique, plus soluble dans l'aniline bouillante d'où il dépose par refroidissement. Pour la purification, nous avons cependant choisi l'alcool méthylique, la solubilité est de $\frac{1}{2}$ pour 100 environ à chaud et $\frac{1}{6}$ pour 100 à froid. Après plusieurs cristallisations on obtient un produit pur qui fond à 315° et se sublime à partir de 250°. Il forme de tout petits cristaux très légèrement colorés en jaune. Ils se dissolvent dans l'acide sulfurique concentré froid avec une coloration bleu violet. Il s'oxyde facilement, il donne comme les produits du même groupe, en solution alcaline à l'air, des isatates alcalins. La transformation se fait avec des teintes

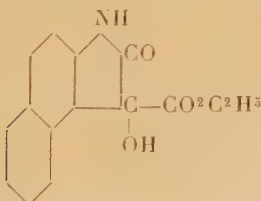
très foncées. Mais l'oxydation à l'air peut se produire en l'absence d'alcalis. Les eaux mères alcooliques concentrées laissent déposer un produit rouge qui a les propriétés et en particulier le point de fusion de la β -naphthisatine (F. 253°).

Analyse.

Poids de substance.....		0,2577
» de gaz carbonique.....		0,6217
» d'eau.....		0,0957
		Calculé
		pour
	Trouvé.	C ¹¹ H ¹¹ O ⁴ N.
C pour 100.....	65,79	65,36
H »	4,12	4,28

β -NAPHTYLAMINE ET MÉSOXALATE D'ÉTHYLE.

β -naphtodioxindol-3-carbonate d'éthyle



Il suffit pour obtenir ce corps de remplacer le mésoxalate de méthyle par du mésoxalate d'éthyle dans la préparation précédente. Le rendement est de 75 pour 100, c'est-à-dire un peu inférieur à celui du dérivé méthylique. Nous purifions ce produit par des cristallisations dans l'alcool. Nous obtenons des cristaux blancs qui fondent à 210°, bien solubles dans l'alcool à l'ébullition, mais peu à froid, solubles dans l'acide acétique, un peu dans l'éther, la benzine et l'eau bouillante. Cet éther dioxindol-3-carbonique se saponifie

facilement par les alcalis et donne à l'air le β -naphthysatate alcalin avec les mêmes colorations que l'éther méthylique.

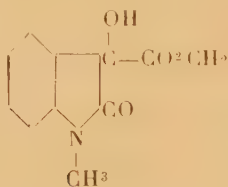
Analyse.

Poids de substance.....	0,04182	g
» de gaz carbonique.....	0,10112	
» d'eau	0,01829	
	Calculé	
	pour	
	Trouvé.	C ¹⁵ H ¹³ O ⁴ N.
C pour 100.....	65,90	66,10
H » 	4,84	4,79

Condensation des mésoxalates de méthyle et d'éthyle
avec les amines secondaires.

MONOMÉTHYLANILINE ET MÉSOXALATE DE MÉTHYLE.

N-méthyldioxindol-3-carbonate de méthyle



Nous chauffons, dans un ballon, 21^g,4 de méthylaniline et 32^g,8 de mésoxalate dans 40^g d'acide acétique cristallisable, pendant 2 heures, à 60°. La solution rougit, on entraîne à la vapeur d'eau l'acétate d'éthyle formé, l'acide acétique et l'amine non transformée. Il reste une goutte huileuse au fond du ballon. Nous ajoutons 40^{cm³} d'acide chlorhydrique étendu. Au bout de quelques minutes d'énergique agitation, il se forme une bouillie cristalline assez épaisse. Ces cristaux sont le produit prévu, le rendement est de 50 pour 100. Les

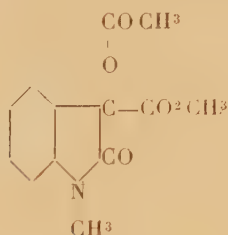
eaux mères acides sont traitées par le carbonate de sodium, ce qui neutralise l'acide chlorhydrique; une huile immédiatement incristallisable précipite. Cette huile reprise par l'éther et soumise à l'action d'un courant d'acide chlorhydrique sec donne un précipité cristallin que l'on traite par du carbonate de sodium, on régénère l'huile primitive, mais qui cristallise cette fois d'une solution étherée. Nous croyons être en présence de monométhylparamidophényltartrate de méthyle; la faible quantité de produit dont nous disposions ne nous a pas permis d'en faire une étude plus complète.

Le N-méthyldioxindol-3-carbonate de méthyle, cristallisé dans l'alcool méthylique, forme de petits cristaux incolores qui fondent à 217° . Ils sont bien solubles dans l'acide acétique, mais très peu dans l'eau, l'éther et la benzine même bouillante. L'acide sulfurique les dissout avec une coloration bleu ardoise peu intense et peu caractéristique. Les alcalis le saponifient facilement; la solution, d'une coloration d'abord brun intense, devient brun verdâtre puis jaune franc. Elle contient alors le N-méthylisatate alcalin. L'addition d'acide chlorhydrique donne, si la concentration est suffisante, un précipité rouge de pseudo-méthylisatine.

Analyse.

Poids de substance.....		^g 0,2604
» de gaz carbonique.....		0,5687
» d'eau.....		0,1196
		Calculé
		pour
	Trouvé.	$C^{11}H^{11}O^4N$.
C pour 100.....	59,56	59,72
H »	5,10	4,97

1-méthylacétyldioxindol-3-carbonate de méthyle

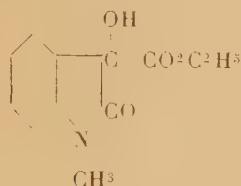


L'éther précédent renferme dans sa molécule un oxhydrile alcoolique ; il est donc susceptible de donner un éther acétique ; c'est ce que confirme l'expérience. On traite 1^g,9 de N-méthyldioxindol-3-carbonate de méthyle par 8^g d'anhydride acétique rectifié. On maintient le tout à l'ébullition pendant 2 heures. On ajoute de l'eau, on agite et, en quelques minutes, il se forme un précipité blanc cristallin (F. 143°). Le rendement est de 88 pour 100. Par cristallisation dans l'acide acétique aqueux, le point de fusion s'élève de 3°. On obtient de beaux cristaux blancs (F. 146°). Ce produit est soluble dans la benzine, l'éther, l'acide acétique, l'alcool, un peu soluble dans l'eau bouillante. Il se dissout dans la potasse aqueuse au contact de l'air et donne une solution jaune de N-méthylisatate de potassium.

Analyse.

Poids de substance.....		g	0,2309
» de gaz carbonique.....			0,5008
» d'eau.....			0,1051
		Calculé	
		pour	
	Trouvé.	C ¹³ H ¹³ O ⁵ N.	
C pour 100.....	59,15	59,31	
H »	5,05	5,07	

MÉTHYLANILINE ET MÉSOXALATE D'ÉTHYLE.

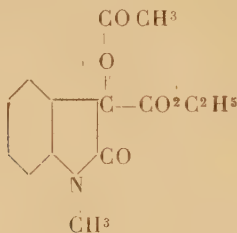
N-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle

On dissout dans 50g d'acide acétique cristallisable, 40g de mésoxalate d'éthyle et 21g,4 de monométhylaniline. On chauffe pendant 2 heures et demie à 60°, puis on entraîne l'amine non transformée et l'acide acétique. Les premières gouttes de vapeur condensée contiennent une forte proportion d'acétate d'éthyle. Il se forme au fond du ballon une goutte huileuse qu'on traite par l'acide chlorhydrique étendu; au bout de quelques instants d'agitation, on obtient à froid des cristaux blancs de l'éther dioxindol carbonique prévu. Le rendement est de 50 pour 100. Pour purifier le produit nous l'avons fait recristalliser une première fois dans l'eau bouillante, puis dans l'éther. Il est peu soluble dans ce dernier solvant; pour opérer la dissolution il est nécessaire de le faire bouillir dans l'éther pendant plusieurs heures. Après trois dissolutions étherées on obtient de gros cristaux massifs, incolores et brillants (F. 130°). Ils sont à peine solubles dans la benzine, très solubles dans l'alcool et l'acide acétique. Ils se dissolvent dans l'acide sulfurique, avec une coloration bleu ardoise peu caractéristique. Ils sont saponifiés par la soude caustique, la solution alcaline à l'air passe du brun verdâtre au jaune clair; l'addition d'acide chlorhydrique à la solution donne, si la concentration est suffisante, un précipité de *N*-méthylisatine.

Analyses.

	I.	II.
Poids de substance.....	g 0,2241	g 0,2222
» de gaz carbonique..	0,5049	0,4964
» d'eau.....	0,1120	0,1096

	Trouvé.		Calculé
	I.	II.	pour C ¹² H ¹³ O ⁴ N.
C pour 100....	61,40	60,94	61,20
H »	5,59	5,64	5,53

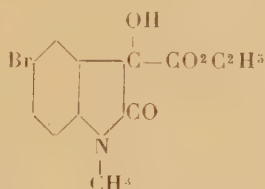
1-méthylacétyldioxindol-3-carbonate d'éthyle

Pour obtenir ce produit il suffit de faire bouillir pendant 2 heures 2^g de N-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle avec 8^g d'anhydride acétique rectifié. La solution est légèrement jaune et donne avec l'eau une goutte huileuse qui ne cristallise pas par agitation. On extrait la goutte huileuse à l'éther et on lave la solution étherée avec une solution de carbonate de sodium, puis avec de l'eau; on la sèche sur du carbonate de potassium. Par évaporation la solution laisse déposer, à côté de petits cristaux blancs brillants, quelques beaux prismes (F. 65°). Ils sont très solubles dans la benzine, l'acide acétique, l'alcool, solubles dans l'éther et un peu solubles dans l'eau. Traités par la potasse aqueuse à l'air, ils donnent une solution jaune d'isatate de potassium.

Analyse.

Poids de substance.....	0,2342	
» de gaz carbonique.....	0,5205	
» d'eau.....	0,1142	
		Calculé
		pour
	Trouvé.	C ¹⁴ H ¹⁵ O ⁵ N.
C pour 100.....	60,61	60,65
H »	5,41	5,41

PARABROMOMONOMÉTHYLANILINE ET MÉTOXALATE D'ÉTHYLE.

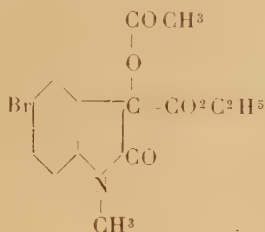
1-méthyl-5 bromodioxindol-3-carbonate d'éthyle

Nous avons obtenu ce produit de deux manières. D'abord par bromuration du N-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle. Une solution acétique de cet éther, traitée par une quantité calculée de brome, donne facilement un produit de substitution. On refroidit le ballon dans lequel s'effectue la bromuration pour éviter une élévation de température et l'on évite une prise en bloc de la masse réagissante en ajoutant assez rapidement la solution acétique de brome. La plus grande partie du produit de la réaction cristallise, la portion retenue par les eaux mères acétiques est transformée en N-méthyl-5-bromisatine.

Il est à prévoir que la bromuration a eu lieu en 5. En effet, on sait, d'après la règle d'Holleman, qu'un groupe aminé oriente en para les autres substituants et qu'un groupe fortement oxygéné oriente en méta.

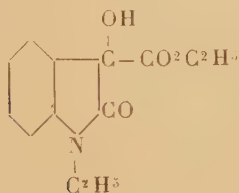
L'examen de la formule du N-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle nous montre que, pour cette double raison, la position 5 se trouve privilégiée pour une bromuration. Nous avons vérifié cette manière de voir en faisant la synthèse directe du 1-méthyl-5-bromodioxindol-3-carbonate d'éthyle par condensation de la parabromomonométhylaniline et du mésoxalate d'éthyle. Nous avons identifié les deux produits, ce qui en prouve la constitution. La condensation a porté sur des quantités décimoléculaires d'amine et d'éther mésoxalique, chauffé pendant 3 heures au bain-marie et au sein de l'acide acétique cristallisable. Le liquide prend une coloration rouge à reflet vert. Par refroidissement il se sépare des cristaux que l'on essore au bout de 24 heures. Les eaux mères contiennent encore un peu de bromométhylaniline que l'on reconnaît facilement à son odeur anisée.

Néanmoins, par ce procédé, de même que par bromuration directe, le rendement est satisfaisant. Les cristaux déposés fondent à 160°, point de fusion qui ne s'élève pas par des cristallisations ultérieures. Mais ils sont légèrement colorés en jaune et cette coloration persiste après un lavage à l'éther, tandis qu'ils se déposent en jolis petits cristaux blancs de leur solution alcoolique ou acétique refroidie. Ils sont également bien solubles dans l'éther acétique, le chloroforme et la benzine, moins solubles dans l'éther et très peu dans l'eau bouillante. Ils se dissolvent sans coloration appréciable dans l'acide sulfurique. Leur solution aqueuse ou alcoolique est facilement saponifiée par la potasse à l'air et donne les changements de coloration caractéristiques, qui vont du vert brun au jaune clair. Si l'on traite la solution benzénique de cet éther par une goutte de potasse aqueuse, il se forme une émulsion d'un beau bleu, qui passe au vert et aboutit à la teinte jaune stable de l'isatate de potassium.

N-méthylacétyl-5-bromodioxindol-3-carbonate d'éthyle

Ce dérivé s'obtient par ébullition pendant 2 heures du N-méthyl-5-bromodioxindol-3-carbonate d'éthyle dans quatre fois son poids d'anhydride acétique. On ajoute de l'eau à la solution, on laisse le tout en contact pendant un certain temps; par agitation fréquente on obtient une poudre cristalline qui, essorée et cristallisée dans l'alcool, donne de petits cristaux blancs (F. 132°). Ils sont très solubles à froid dans la benzine et l'éther acétique et à chaud dans l'alcool et l'acide acétique, ils se dissolvent un peu dans l'éther et très légèrement dans l'eau. Leur solution alcoolique ou aqueuse est saponifiée à l'air par la potasse et donne une solution jaune d'isatate alcalin.

MONOÉTHYLANILINE ET MÉSOXALATE D'ÉTHYLE.

N-éthylldioxindol-3-carbonate d'éthyle

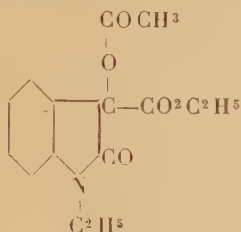
La condensation s'effectue par chauffage à 60°, pendant 2 heures, de quantités équimoléculaires de mésoxalate d'éthyle et de monoéthylaniline en solution

dans l'acide acétique glacial. La solution devient brun rougeâtre. On l'étend d'eau et l'on entraîne à la vapeur l'acétate d'éthyle, l'acide acétique et l'amine qui n'a pas réagi. La goutte brune huileuse qui reste sous l'eau se dissout dans l'acide chlorhydrique étendu; la solution laisse déposer des cristaux de N-éthyl-dioxindol-3-carbonate d'éthyle. Le rendement est de 61 pour 100. Les eaux mères acides traitées avec précaution par du carbonate de soude donnent une huile que l'on extrait, à l'éther. La solution étherée contient le monoéthyl-paramidophényltartronate d'éthyle de cristallisation difficile. On l'obtient cependant cristallisé par formation intermédiaire du chlorhydrate obtenu par action d'un courant d'acide chlorhydrique sec sur la solution étherée desséchée. Le rendement en éther tartrique est de 21 pour 100.

On purifie le N-éthyl-dioxindol-3-carbonate d'éthyle par cristallisation dans l'alcool ou mieux dans l'éther. De ce solvant le produit se dépose en gros cristaux blancs brillants (F. 141°), un peu solubles dans l'éther, solubles dans l'eau, l'alcool, l'acide acétique et la benzine. L'addition de thiophène à la solution sulfurique à 55° B. lui donne, au bain-marie, une coloration bleu lavande. Soumis à l'action des solutions alcalines, cet éther se saponifie et s'oxyde. La solution, d'abord violet intense, devient verte puis jaune clair. L'addition d'acide chlorhydrique à la solution donne un précipité de N-éthylisatine.

Analyse.

Poids de substance.....		0,2330
» de gaz carbonique.....		0,5354
» d'eau.....		0,1303
		Calculé
		pour
	Trouvé.	$C^{13}H^{15}O^4N$.
C pour 100.....	62,66	62,65
H »	6,21	6,02

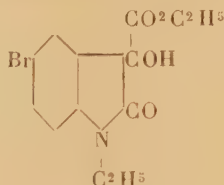
N-éthylacétyldioxindol-3-carbonate d'éthyle

On maintient à l'ébullition pendant 2 heures, 8^g d'anhydride acétique rectifié qui contiennent 1^g,45 de l'éther dioxindol carbonique qui vient d'être décrit; on additionne d'eau distillée le produit de la réaction. Il se forme une goutte huileuse qui ne cristallise pas. On l'extrait à l'éther, on traite la solution éthérée par du carbonate de sodium et de l'eau, puis on la dessèche sur du carbonate de potassium. Par évaporation, il se dépose de beaux cristaux blancs (F. 68°). Ils sont bien solubles dans les solvants organiques usuels. Traités par la potasse aqueuse à l'air, ils sont facilement oxydés et saponifiés, ils donnent une solution jaune d'éthylisatate de potassium.

Analyse.

Poids de substance.....		g
» de gaz carbonique.....		0,2070
» d'eau.....		0,4660
		0,0998
		Calculé
		pour
	Trouvé.	C ¹⁵ H ¹⁷ O N.
C pour 100.....	61,39	61,85
H »	5,35	5,84

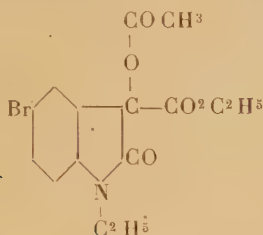
PARABROMOÉTHYLANILINE ET MÉSOXALATE D'ÉTHYLE.

1-éthyl-5-bromodioxindol-3-carbonate d'éthyle

Si l'on brome le 1-éthyl-dioxindol-3-carbonate d'éthyle au sein de l'acide acétique à froid, on obtient une solution rouge qui contient à côté de l'éther dioxindol-carbonique bromé une forte proportion d'isatine. Après chauffage au bain-marie et entraînement à la vapeur d'eau de l'acide acétique, on obtient une huile qui, saponifiée par la potasse à l'air, donne après acidulation, avec un bon rendement, la 1-éthyl-5-bromoisatine.

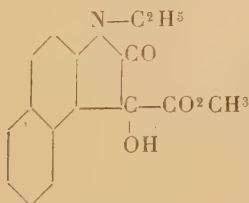
Nous avons préparé la 1-éthyl-5-bromodioxindol-3-carbonate d'éthyle par condensation en milieu acétique cristallisable de la parabromomonoéthylaniline et du mésoxalate d'éthyle. On peut ainsi arriver au produit désiré, mais il faut éviter de faire recristalliser le produit de la réaction dans l'alcool ou l'acide acétique, car il ne se dépose alors que des cristaux d'éthyl-bromoisatine. Le dissolvant qui nous a donné les meilleurs résultats est le sulfure de carbone. Le 1-éthyl-5-bromodioxindol-3-carbonate d'éthyle est une poudre cristalline blanche (F. 106°), très soluble dans l'éther acétique, l'alcool, l'acide acétique, la benzine, l'eau bouillante; il fond dans ce dernier solvant. La potasse aqueuse à l'air saponifie facilement les solutions aqueuses ou alcooliques de ce produit et donne une solution d'isatate de potassium jaune citron.

Il se dissout dans l'acide sulfurique à 66° B., sans coloration. L'addition de thiophène provoque au bain-marie l'apparition d'une coloration violette.

1-éthyl-5-bromoacétyldioxindol-3-carbonate d'éthyle

Ce corps s'obtient par ébullition de l'éther précédent dans trois fois son poids d'anhydride acétique, pendant 1 heure. On ajoute de l'eau à la solution, on l'agite fréquemment; au bout de quelques heures le produit cristallise. On le reprend par la benzine, il se dépose en une poudre cristalline blanche (F. 120°): Il est bien soluble dans les solvants organiques usuels, acide acétique, éther acétique, eau, alcool, benzine.

Il donne à l'acide sulfurique une coloration violette. Toutes ces solutions sont rapidement saponifiées par la potasse aqueuse à l'air et donnent une solution d'isatate de potassium.

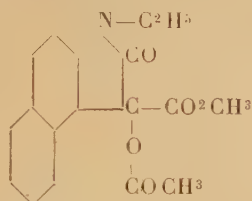
ÉTHYL- β -NAPHTYLAMINE ET MÉSOXALATE DE MÉTHYLE.*N-éthyl- β -naphtodioxindol-3-carbonate de méthyle*

La préparation de cet éther est analogue à celle des éthers correspondants qui dérivent d'une amine secon-

daire. On chauffe au bain-marie une solution acétique de 8^g,5 de monoéthyl- β -naphtylamine et de 9^g de mésoxalate de méthyle. Le contenu du ballon prend rapidement une coloration rouge intense. On chauffe pendant trois quarts d'heure et, par agitation fréquente, on évite la prise en bloc de la masse. On étend d'eau la solution, il précipite une poudre cristalline rosée facilement essorable. Desséchée dans le vide d'abord sur de la potasse puis sur de l'acide sulfurique, son poids est de 14^g,5, soit un rendement théorique. Par des cristallisations répétées dans l'alcool méthylique, on obtient de jolis cristaux blancs, brillants, dont la solubilité dans ce solvant est d'environ 10 pour 100 à chaud. Ils fondent à 203°. Le produit est soluble dans l'acide acétique bouillant, la benzine, l'éther, pratiquement insoluble dans l'eau bouillante. Il se dissout à l'air dans la potasse étendue avec une coloration brune intense, puis par chauffage et agitation à l'air il donne une belle solution jaune citron d'éthyl- β -naphtisatate de potassium. L'acide sulfurique concentré le dissout avec une coloration améthyste intense. L'addition de thiophène ne donne rien de caractéristique.

Analyse.

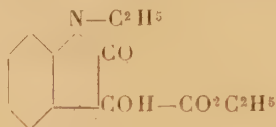
Poids de substance.....	0,04056	
» de gaz carbonique.....	0,09976	
» d'eau.....	0,02121	
		Calculé pour
	Trouvé.	C ¹⁶ H ¹⁵ O ⁴ N.
C pour 100.....	67,60	67,30
H »	5,89	5,26

1-éthyl-acétyl- β -naphtodioxindol-3-carbonate de méthyle

5^g,7 de N-éthyl- β -naphtodioxindol-3-carbonate de méthyle sont dissous dans 16^g d'anhydride acétique rectifié. On porte le tout à l'ébullition pendant trois quarts d'heure. Par addition d'eau et agitation, le dérivé acétylé cristallise facilement. On en obtient 6^g,2 soit un rendement de 95 pour 100. On purifie le produit par cristallisation de l'alcool méthylique, il forme des cristaux blancs qui fondent à 140° et se vitrifient par resolidification. Il est soluble dans la benzine à froid, bien soluble dans l'acide acétique et l'alcool à l'ébullition, soluble dans l'eau et un peu dans l'éther. Avec l'acide sulfurique concentré, il donne une solution violette intense qui s'altère rapidement.

Analyse.

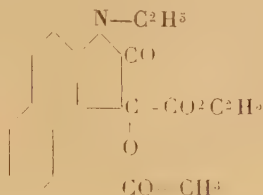
Poids de substance.....		^g 0,04049
» de gaz carbonique.....		0,09835
» d'eau.....		0,02086
		Calculé pour
	Trouvé.	C ¹⁸ H ¹⁷ O ⁵ N.
C pour 100.....	66,24	66,05
H »	5,70	5,20

N-ÉTHYL- β -NAPHTYLAMINE ET MÉSOXALATE D'ÉTHYLE.1-éthyl- β -naphtodioxindol-3-carbonate d'éthyle

La préparation est semblable à celle du dérivé méthyl-lique correspondant et le rendement est de même sensiblement quantitatif. Il se forme également une impureté colorée en rose qui s'élimine facilement par cristallisation dans l'alcool éthylique. Le N-éthyl- β -naphtodioxindol-3-carbonate d'éthyle forme de gros cristaux incolores, brillants et insipides (F. 181°). Il est bien soluble à chaud dans l'alcool, mais peu à froid; il est peu soluble dans l'éther, il se dissout dans l'acide sulfurique concentré et donne une belle solution bleu intense, elle se ternit rapidement par la chaleur. Les alcalis le saponifient à l'air, la dissolution est complète à chaud. La liqueur est d'abord brun vert assez intense, par agitation à l'air la coloration diminue et devient jaune vert. Si la concentration de la solution est suffisante, on peut avoir un précipité d'isatate alcalin. Par addition d'acide chlorhydrique on obtient un précipité d'éthyl- β -naphth-isatine.

Analyse.

Poids de substance.....	0,04151	
» de gaz carbonique.....	0,10419	
» d'eau.....	0,02414	
		Calculé pour
	Trouvé.	C ¹⁷ H ¹³ O ⁴ N.
C pour 100.....	68,40	68,22
N »	6,40	5,70

N-éthyl-O-acétyl-β-naphtodioxindol-3-carbonate d'éthyle

On chauffe à l'ébullition pendant une demi-heure 3 g,7 de monoéthyl-β-naphtodioxindol-3-carbonate avec 12 g d'anhydride acétique. On étend de 100 g d'eau et l'on agite. Le dérivé cherché cristallise, il s'en forme 3 g,9, soit un rendement de 93 pour 100. Par purification dans l'alcool bouillant, on obtient de petits cristaux blancs, brillants, qui fondent à 114° en un liquide incolore qui peut rester surfondu jusque vers 40°. Il est bien soluble dans l'alcool, l'acide acétique, la benzine, l'éther, il fond sous l'eau à la température du bain-marie. Ces cristaux blancs, longuement exposés à la lumière, brunissent en surface. L'acide sulfurique les dissout avec une coloration violette intense qui s'altère rapidement à froid.

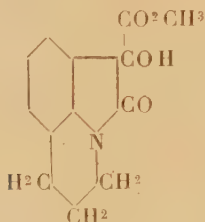
Analyse.

Poids de substance.....		g	0,01110
» de gaz carbonique.....		g	0,10771
» d'eau.....		g	0,02319
		Calculé	
	Trouvé.	pour	
		C ¹⁹ H ¹⁹ O ⁵ N.	
C pour 100.....	66,60		66,86
H »	5,80		5,57

**Condensation des éthers mésoxaliques
et des bases quinoléiques.**

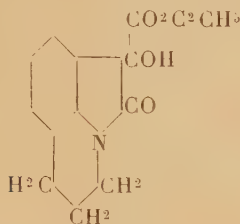
TÉTRAHYDROQUINOLÉINE ET MÉSOXALATE DE MÉTHYLE.

Triméthylène-1.7-dioxindol-3-carbonate de méthyle



On chauffe au bain-marie des quantités équimoléculaires de mésoxalate de méthyle et de tétrahydroquinoléine en solution acétique. Un courant de vapeur d'eau entraîne l'amine qui n'a pas réagi, l'acide acétique et l'acétate d'éthyle formé. On traite par l'acide chlorhydrique étendu la goutte huileuse qui reste dans le fond du ballon. Le produit cristallise facilement, le rendement est de 60 pour 100. On le fait recristalliser dans l'alcool méthylique; il forme des aiguilles brillantes, transparentes et incolores (F. 188°), solubles dans l'alcool bouillant et l'acide acétique, un peu solubles à froid dans ces deux solvants, ainsi que dans la benzine, insolubles dans l'éther; ils donnent à l'acide sulfurique une coloration rose pâle, puis brune. A une douce température, cet éther se dissout à l'air dans les alcalis avec une coloration bleu pur, qui passe au vert brun et au jaune franc; si la concentration est suffisante, on obtient un précipité jaune de triméthylène-1.7-isatate de potassium.

TÉTRAHYDROQUINOLÉINE ET MÉSOXALATE D'ÉTHYLE.

Triméthylène-1:7-dioxindol-3-carbonate d'éthyle

Pour obtenir ce corps, il suffit de remplacer le mésoxalate de méthyle de la préparation précédente par du mésoxalate d'éthyle. Le rendement est de 51 pour 100. Il se forme aussi un dérivé tartronique, mais il nous a été impossible de faire cristalliser ce corps que l'on obtient sous forme d'huile quand on neutralise l'acide chlorhydrique par du carbonate de potassium.

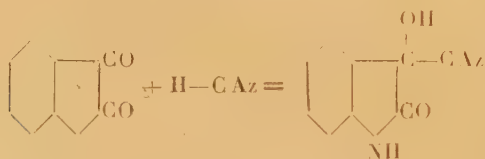
L'éther dioxindol-3-carbonique est purifié par des cristallisations répétées dans l'alcool. Il forme de belles aiguilles blanches (F. 174°) presque insolubles dans l'éther et dans l'eau, facilement solubles dans la benzine chaude ainsi que dans l'alcool et l'acide acétique. L'acide sulfurique donne une solution bleu violacé qui brunit rapidement. Vis-à-vis des alcalis à l'air, il se comporte exactement comme l'éther méthylique correspondant.

Analyse.

Poids de substance.....	0,2189	g
» de gaz carbonique.....	0,5136	
» d'eau.....	0,1121	
	Calculé	
	pour	
	Trouvé.	C ¹¹ H ¹⁵ O ³ N.
C pour 100.....	64,00	64,30
H »	5,70	5,70

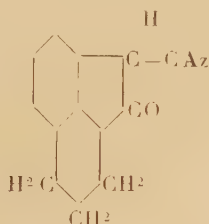
Nous avons aussi préparé cet éther par action du mésoxalate d'éthyle sur le mélange en proportions calculées de chlorhydrate de tétrahydroquinoléine et d'acétate de sodium au lieu d'employer l'amine libre. Le rendement est analogue.

En vue d'établir la constitution de l'éther dioxindol-carbonique, nous en avons fait la synthèse à l'aide de la triméthylène-1.7-isatine par application de la méthode utilisée par Kalb pour préparer le dioxindol-3-carbonate d'éthyle. Si le produit obtenu de cette manière est identique à celui de la condensation de la tétrahydroquinoléine et du mésoxalate d'éthyle, c'est que le groupe carboxéthyle est bien en position 3. Comme nous l'avons déjà signalé, cette méthode de synthèse consiste à traiter l'isatine par l'acide cyanhydrique. D'après une réaction générale de l'acide cyanhydrique sur les cétones, CAz se fixe sur le carbone, II sur l'oxygène et l'on obtient ainsi avec l'isatine



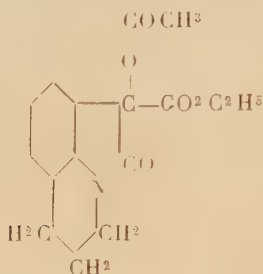
La fixation de l'acide cyanhydrique a lieu évidemment sur le CO, qui se trouve en β par rapport à l'azote. On passe facilement du nitrile précédent à l'éther correspondant par action d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique. Nous avons donc appliqué cette réaction générale au cas particulier de la triméthylène-1.7-isatine. L'opération a été conduite de la manière suivante : nous avons finement pulvérisé 6^g,5 de triméthylène-1.7-isatine et nous les avons introduits dans une solution refroidie dans de la glace, de 15^g de cyanure de potassium dans 60^g d'eau. La

dissolution est assez facile et l'on obtient un liquide jaune orangé. Au bout de quelques instants, nous acidulons par 25^g d'acide chlorhydrique étendu. Il se forme une huile jaunâtre qui adhère sur les parois du ballon. Elle se transforme au bout d'une heure environ en un précipité granuleux cristallin que l'on essore. C'est la triméthylène-1.7-hydrocyanisatine



c'est-à-dire le nitrile de l'acide 1.7-triméthylène-dioxindol-3-carbonique. Il est très altérable surtout par la chaleur. On introduit ce nitrile dans 80^g environ d'une solution à 20 pour 100 de gaz chlorhydrique dans l'alcool presque absolu. On chauffe quelques instants au bain-marie. Il se dépose aussitôt du chlorhydrate d'ammoniaque. On évapore partiellement l'alcool dans le vide et l'on reprend par l'eau, ce qui dissout le chlorhydrate d'ammoniaque et précipite l'éther dioxindol-3-carbonique attendu.

On purifie les cristaux par trois dissolutions successives dans l'alcool bouillant. Le point de fusion de ce produit n'est que d'un demi-degré inférieur à celui de l'éther obtenu par condensation de la tétrahydroquinoléine et du mésoxalate d'éthyle. Leur solubilité, leur manière d'être vis-à-vis des solutions alcalines sont identiques.

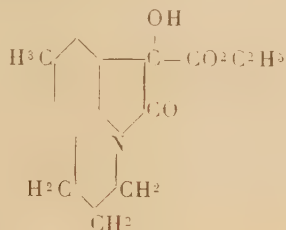
Acétyl-1.7-triméthylène-dioxindol-3-carbonate d'éthyle

Ce dérivé s'obtient avec un excellent rendement, par ébullition du précédent dissous dans quatre ou cinq fois son poids d'anhydride acétique. On ajoute de l'eau au produit de la réaction et l'on extrait l'huile formée à l'éther. On agite plusieurs fois la solution étherée avec une solution de bicarbonate de sodium. Par évaporation de la solution étherée, préalablement desséchée, on obtient des cristaux blancs, brillants, très solubles dans la benzine, l'acide acétique, l'alcool, même à froid, solubles dans l'éther, un peu solubles dans l'eau, et qui fondent à 95°. Ce dérivé acétylé fond sous l'eau bouillante et se dissout dans les alcalis au bain-marie avec une coloration jaune. L'addition d'acide chlorhydrique à la solution produit avec effervescence un précipité de 1-7-triméthylène-isatine. Il ne donne aucune coloration caractéristique, ni avec l'acide sulfurique seul, ni en présence de thiophène.

Analyse.

Poids de substance.....	0,2172	
» de gaz carbonique.....	0,5051	
» d'eau.....	0,1067	
		Calculé pour C ¹⁶ H ¹⁷ O ² N.
	Trouvé.	
C pour 100.....	63,42	63,36
H »	5,45	5,61

PARAMÉTHYLTÉTRAHYDROQUINOLÉINE ET MÉSOXALATE D'ÉTHYLE.

5-méthyl-1.7-triméthylène-dioxindol-3-carbonate d'éthyle

Nous avons obtenu la paraméthylquinoléine par la méthode de Skraup (action de la paratoluidine et du paranitrotoluène sur la glycérine en présence d'acide sulfurique à chaud). Celle-ci a ensuite été réduite par l'étain et l'acide chlorhydrique au bain-marie. On a décomposé par la soude le chlorostannate de paraméthyl-tétrahydroquinoléine formé et entraîné la base à la vapeur d'eau. Pour purifier l'amine, nous en avons préparé une solution étherée sèche, nous avons traité cette solution par un courant d'acide chlorhydrique sec et nous avons obtenu ainsi le chlorhydrate de paraméthyltétrahydroquinoléine. Nous le faisons recristalliser dans l'alcool absolu et c'est sur le chlorhydrate lui-même que nous effectuons la condensation sans libérer la base.

3 g,5 de ce chlorhydrate sont chauffés, au bain-marie, avec leur poids de mésoxalate d'éthyle et 4 g d'acétate de soude cristallisé, dans de l'acide acétique cristallisable. Il précipite du chlorure de sodium. On chauffe pendant une demi-heure. On entraîne par un courant de vapeur d'eau l'acide acétique et l'amine non transformée. Le chlorure de sodium se dissout et il se forme une goutte huileuse. Celle-ci cristallise facilement en présence d'un peu d'acide chlorhydrique. Le rendement

est de 90 pour 100. Après trois cristallisations dans l'alcool, on obtient de gros cristaux brillants, incolores, transparents (F. 162°). Ils sont très solubles dans l'alcool et la benzine à l'ébullition, mais peu à froid ; à peu près insolubles dans l'eau bouillante et dans l'éther.

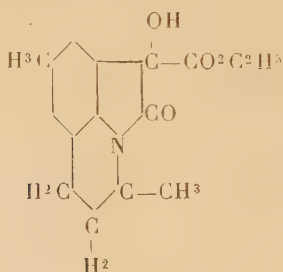
Ce corps se comporte, vis-à-vis des alcalis dilués à l'air, comme les autres éthers dioxindol-carboniques, dissolution avec coloration foncée peu stable, qui vire au jaune clair, teinte de l'isatate alcalin.

Analyse.

Poids de substance.....		0,2343
» de gaz carbonique.....		0,5609
» d'eau.....		0,1287
		Calculé
		pour
	Trouvé.	C ¹² H ¹¹ O N.
C pour 100.....	65,29	65,45
H »	6,09	6,18

PARAMÉTHYLTÉTRAHYDROQUINALDINE ET MÉSOXALATE D'ÉTHYLE

(α -méthyl-1.7-triméthylène)-
5-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle



Nous préparons la paraméthylquinaldine par action de la paratoluidine sur la paralaldéhyde en présence

d'acide chlorhydrique, c'est-à-dire par la méthode de Deubner et Miller. Après purification, cette base qui se trouve déjà partiellement hydrogénée a été encore réduite par l'étain et l'acide chlorhydrique. Nous avons déplacé l'amine de son chlorostannate par la soude et l'avons entraîné à la vapeur d'eau. Nous l'extrayons à l'éther et la distillons dans le vide. La solution éthérée de l'amine distillée est traitée par un courant d'acide chlorhydrique sec. Nous obtenons un chlorhydrate qui, d'abord huileux, cristallise bientôt. Il est redissous dans l'alcool absolu. L'addition de petites portions d'éther à la solution alcoolique détermine en une huitaine de jours la formation de superbes cristaux. Traités par la soude, ces cristaux donnent la base libre qui est reprise par l'éther et distillée à nouveau sous pression réduite. Toute la base passe dans un intervalle de 1 ou 2 degrés. Elle est incolore, mais s'altère assez rapidement à l'air et devient brune. Nous la condensons immédiatement, après la distillation. Nous opérons comme toujours sur des quantités équimoléculaires d'amine et d'éther mésoxalique, nous les dissolvons dans leur poids d'acide acétique et les chauffons au bain-marie pendant 1 heure environ.

Un courant de vapeur d'eau élimine l'acétate d'éthyle, l'acide acétique et l'amine non transformée. Il reste une goutte huileuse, peu mobile, colorée en brun. Nous la dissolvons dans l'éther. Par évaporation de la solution éthérée, desséchée soigneusement sur du sulfate de sodium, il se dépose une huile qui durcit et brunit de plus en plus. La masse solide, concassée, est lavée rapidement avec de l'éther qui retient la matière colorante. Les cristaux, un peu huileux, sont abandonnés sur une plaque poreuse et repris par l'éther. Après trois cristallisations dans ce solvant, nous obtenons de superbes cristaux presque incolores, qui donnent, écrasés, une poudre blanche (F. 108°).

Ce produit est soluble dans l'éther, l'alcool, l'acide acétique, la benzine. Il se dissout à froid dans l'acide sulfurique à 66°B. sans coloration. Cette solution chauffée au bain-marie en présence de thiophène, devient violette. Il est soluble à froid dans la potasse; la solution, à l'air, est d'abord brun vert, puis jaune, teinte de l'isatate alcalin.

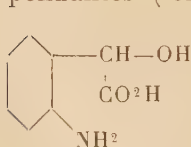
Analyse.

Poids de substance.....		^g 0,03802
» de gaz carbonique.....		0,09284
» d'eau.....		0,02360
		Calculé
	Trouvé.	pour
		C ¹⁴ H ¹² O ² N.
C pour 100.....	66,60	66,40
H »	6,89	6,56

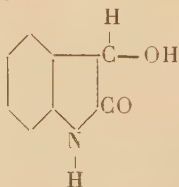
CHAPITRE II.

DIOXINDOLS.

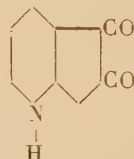
Généralités. — Les dioxindols (form. I), sont les lactames des acides orthoamidophénylglycoliques (ortho-amidomandélique) (form. II). Ils ont donc une fonction alcool secondaire et les isatines sont les cétones correspondantes (form. III).



I.



II.



III.

Les dioxindols, non substitués en β , peuvent donc théoriquement s'obtenir par réduction des isatines correspondantes. En fait, cette méthode est la plus employée pour la préparation des dioxindols. Deux agents réducteurs ont été utilisés : la poudre de zinc en milieu acide ⁽¹⁾ et l'hydrosulfite de sodium ⁽²⁾. Ce mode d'obtention n'est évidemment pas applicable à la préparation des dioxindols β -substitués sur le carbone. On obtient facilement ceux-ci par action des organo-magnésiens sur les isatines correspondantes ⁽³⁾. Ces trois méthodes seules permettaient jusqu'ici d'arriver aux homologues du dioxindol ; les isatines étaient donc nécessaires comme matière première. La saponification des éthers dioxindol-3-carboniques constitue un nouveau mode de préparation des dioxindols substitués, jusqu'ici de préparation souvent pénible.

Le carboxyle des acides dioxindol- β -carboniques est peu stable, les éthers correspondants saponifiés à l'abri de l'air perdent facilement du gaz carbonique et le dioxindol précipite. Cette réaction a déjà été mise en évidence par M. Kalb qui a obtenu le dioxindol à partir du dioxindol-3-carbonate d'éthyle ⁽⁴⁾.

Nous avons de même préparé les dioxindols substitués à partir des éthers dioxindols-3-carboniques dont l'étude a fait l'objet du Chapitre précédent. Dans cette préparation, il faut éviter avec le plus grand soin le contact de l'air, lors de la saponification ; aussi opérons-nous dans une atmosphère d'hydrogène. L'éther à saponifier est placé dans un ballon avec de l'eau dis-

⁽¹⁾ H.-G. COLMAN, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. 248, p. 121. — MICHAELIS, *D. ch. G.*, 1897, p. 2817.

⁽²⁾ C. MARSCHALK, *D. ch. G.*, t. XLV, p. 582. — L. KALB, *D. ch. G.*, t. XLIV, p. 1455.

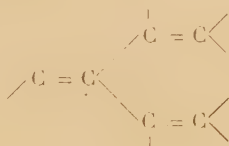
⁽³⁾ M. KOHN, *Mon. f. Ch.*, t. 31, p. 747.

⁽⁴⁾ L. KALB, *loc. cit.*

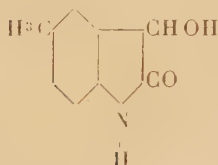
tillée récemment bouillie. Un bouchon percé de trois trous permet d'adapter au ballon un tube d'arrivée et de sortie de l'hydrogène et une ampoule à robinet. L'hydrogène est lavé dans l'eau bouillie et le tube d'arrivée plonge dans le liquide. On balaie l'air de l'appareil par le courant d'hydrogène, on a soin de purger d'air également le tube de l'ampoule à robinet, il suffit évidemment pour cela, de laisser quelques instants le robinet ouvert. On introduit, par ce tube, une solution, dans l'eau bouillie, de potasse ou de soude en quantité calculée. On chauffe au bain-marie. Il y a dissolution du produit et parfois il se reforme un précipité. On chauffe quelques minutes et l'on introduit de l'acide chlorhydrique ; il se dégage du gaz carbonique et il se produit dans tous les cas un précipité qui s'accroît quelquefois beaucoup par refroidissement. On peut alors, sans inconvénient, laisser quelques instants la préparation au contact de l'air pendant l'essorage. On met sécher le produit dans un exsiccateur où l'on fait le vide en présence d'acide sulfurique. Presque toujours les rendements sont sensiblement quantitatifs et les produits obtenus purs pour l'analyse. On peut les faire recristalliser dans l'alcool ou dans l'eau en présence d'une trace de bisulfite de sodium ou, de préférence, dans des liquides non solubles dans l'eau, comme la benzine.

Dans le but de confirmer la constitution de ces produits, nous les avons généralement comparés aux dioxindols obtenus par réduction des isatines correspondantes, nous les avons toujours trouvés identiques. Nous nous sommes servis de l'hydrosulfite de sodium comme réducteur. Les dioxindols obtenus de cette manière sont souvent plus altérables et moins purs que ceux obtenus par saponification des éthers dioxindol-3-carboniques.

Les dioxindols sont, comme on pouvait le prévoir, des produits blancs. On peut en effet les considérer comme les leuco-dérivés des isatines ; par réduction, l'isatine donne le dioxindol ; le dioxindol oxydé régénère facilement l'isatine. Sous l'action des réducteurs, le carbonyle cétonique fixe de l'hydrogène, par suite le système de doubles liaisons conjuguées est interrompu. Il est en effet à remarquer que les corps qui possèdent un tel système de doubles liaisons sont colorés, si ces doubles liaisons sont en nombre suffisant et surtout si elles se trouvent en position conjuguée croisée, c'est-à-dire si l'une d'elles est conjuguée des deux autres d'un même côté, ce que l'on peut schématiser de la manière suivante :



Méthyl-5-dioxindol



Nous dissolvons 5^g de 5-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle dans une solution de 2^g de soude dans l'eau bouillie, nous opérons dans un courant d'hydrogène. Le produit disparaît rapidement, la solution vire au jaune un peu brun. Nous chauffons pendant quelques instants à 100° et nous ajoutons de l'acide chlorhydrique.

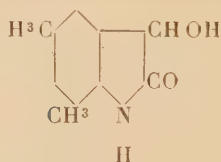
Il se dégage du gaz carbonique en abondance, on chauffe jusqu'à ce que le dégagement cesse. Une poudre

cristalline se précipite, abondante, tout à fait blanche. Le produit est assez altérable. Sa solution alcoolique redonne des cristaux légèrement jaunes, aussi est-il préférable de ne pas le faire recristalliser. Le produit est pur pour l'analyse et le rendement excellent. Il fond à 210°. Il est peu soluble dans l'éther et la benzine, passablement soluble dans l'eau chaude, d'où il se précipite par refroidissement. Il se dissout bien à chaud dans l'acide acétique et dans l'alcool, mais peu à froid. Il donne avec l'acide sulfurique à 66° B. une solution violet intense qui vire au bleu profond en présence de thiophène. Les alcalis à l'air le transforment en 5-méthylisatate alcalin, l'addition d'acide à la solution donne un précipité d'isatine.

Analyse.

Poids de substance.....		^g 0,0464
» de gaz carbonique.....		0,10762
» d'eau.....		0,02381
		Calculé
	Trouvé.	pour
		C ⁹ H ⁹ O ² N.
C pour 100.....	65,75	66,26
H »	5,92	5,52½

5.7-diméthyldioxindol



10^g de diméthyl-5.7-dioxindol-3-carbonate d'éthyle sont traités à chaud, dans un courant d'hydrogène, par une solution de 10^g de potasse caustique dans l'eau bouillie. Le produit se dissout totalement, la

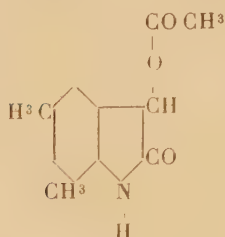
solution est presque incolore. Il se forme bientôt un abondant précipité blanc qui se redissout par chauffage prolongé. Après redissolution complète, on neutralise la potasse par addition d'acide chlorhydrique en léger excès. Il y a effervescence vive par suite du dégagement de gaz carbonique. Il se forme en même temps un précipité presque blanc que l'on essore rapidement et dissout dans l'alcool éthylique. Il est assez peu soluble dans ce solvant et se dépose en fines aiguilles feutrées (F. 228°-229°). Il est insoluble dans la benzine à froid. Le rendement est de 79 pour 100. Ce dioxindol ne donne pas de coloration avec l'acide sulfurique, mais donne la réaction de l'indophénine.

Analylse.

Poids de substance.....	g	0,2251
» de gaz carbonique.....	0,5615	
» d'eau.....	0,1323	
	Calculé	
	pour	
	Trouvé.	C ¹⁰ H ¹¹ O ² N.
C pour 100.....	68,03	67,79
H »	6,53	6,21

Nous avons aussi préparé ce dioxindol par réduction de la 5.7-diméthylisatine, à l'aide de l'hydrosulfite de sodium. Nous dissolvons 0g,5 de 5.7-diméthylisatine dans de l'alcool, au bain-marie. Nous ajoutons à cette solution 1g d'hydrosulfite de sodium. La solution, d'abord rouge, se décolore en quelques minutes. On ajoute de l'eau qui dissout le sel de sodium et précipite le dioxindol en poudre cristalline très blanche, avec un rendement de 77 pour 100. Le produit obtenu, sans purification, fond à 218°. Nous avons en outre identifié ces produits par leurs dérivés acétylés.

5.7-diméthyl-O-acétyldioxindol



Nous traitons 2^g,7 de diméthyl-5.7-dioxindol, obtenu par saponification de l'éther dioxindol-3-carbonique, par 10^g d'anhydride acétique rectifié, bouillant pendant une demi-heure environ.

La solution brunit, on l'additionne d'eau; il se dépose au bout de 24 heures une poudre cristalline que l'on essore et sèche au bain-marie. Le poids est de 2^g,6, soit un rendement de 78 pour 100. Brut, le produit fond à 193° après deux cristallisations dans l'alcool, éthylique il fond à 201°-202° et forme des aiguilles nacrées, légèrement roses.

Il donne la réaction de l'indophénine en solution sulfurique à 66° B. ou à 55° B.

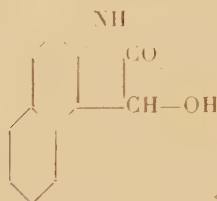
Nous avons aussi préparé ce produit par acétylation du dioxindol obtenu par réduction de la 5.7-diméthylisatine.

Analyse.

Poids de substance	g	0,2121
» de gaz carbonique	g	0,5119
» d'eau	g	0,1175
	Calculé	
	pour	
	Trouvé.	C ¹² H ¹³ O ³ N.
C pour 100	65,82	65,75
H »	6,10	5,93

Comme le montre l'analyse, ces deux produits ne renferment qu'un groupe acétyl. Nous n'avons pas fait la synthèse directe du produit, il reste donc un doute sur la position de ce groupe. Néanmoins, il est à prévoir qu'il est en β par rapport à l'azote. Heller a en effet montré ⁽¹⁾ qu'il était difficile d'introduire plus d'un groupe acylé sur le dioxindol et il a prouvé directement que ce groupe se fixait en β . Il a en effet préparé synthétiquement le monobenzoyldioxindol à partir du nitrile mandélique orthonitré. Celui-ci, benzoylé et saponifié, fournit l'acide benzoylorthonitromandélique dont l'éther éthylique donne directement par réduction au chlorure stanneux le dioxindol monobenzoylé obtenu par benzylation directe du dioxindol.

β -naphtodioxindol



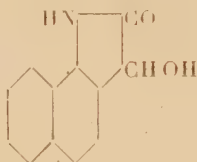
Hinsberg et Simcoff ⁽²⁾ l'ont préparé par réduction de la β -naphtisatine à l'aide de la poudre de zinc en milieu acétique. Il peut très facilement s'obtenir à partir du β -naphtodioxindol-3-carbonate d'éthyle. La saponification se fait toujours dans un courant d'hydrogène. Un gramme de cet éther se dissout facilement à 25° dans 100^{cm³} d'une solution de potasse à 1,5 pour 100. Cette solution, portée à la température du bain-marie,

⁽¹⁾ G. HELLER, *D. ch. G.*, t. XXXVIII, 1906, p. 2335.

⁽²⁾ HINSBERG et SIMCOFF, *D. ch. G.*, t. XXXI, 1898, p. 254.

brunit légèrement. On acidule la liqueur par de l'acide chlorhydrique et il se forme aussitôt un abondant précipité d' α -naphtodioxindol pur. Son point de fusion est de 1 degré plus élevé que celui donné par Hinsberg et Simcoff, 217° au lieu de 216. Il donne par fusion un liquide rouge. La préparation décrite fournit un rendement de 70 pour 100. Il est peu soluble dans la benzine et l'éther, bien soluble dans l'alcool et l'acide acétique chaud.

α -naphtodioxindol



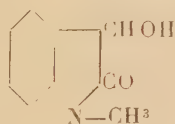
Nous chauffons, au bain-marie, dans un courant d'hydrogène, 5g,6 d' α -naphtodioxindol-3-carbonate d'éthyle, dans une solution de 3g de potasse caustique dans 100^{cm} d'eau bouillie. Le produit se dissout facilement, la solution est jaune vert.

Au bout d'un quart d'heure environ, il se dépose une poudre cristalline facilement colorée. Cette poudre semble insoluble à chaud dans une proportion d'eau beaucoup plus grande. L'addition d'acide chlorhydrique produit une vive effervescence. Le précipité ne change pas de consistance, mais passe du jaune vert clair au rose clair. Nous neutralisons complètement la potasse, nous chauffons pendant 10 minutes environ et laissons refroidir la préparation dans le courant d'hydrogène. Le produit essoré, lavé à l'eau bouillie, est placé dans le vide en présence d'acide sulfurique. On obtient 3g,77 de produit pur sous forme d'une poudre cristalline légèrement rose.

Analyse.

Poids de substance.....		0,2325
» de gaz carbonique.....		0,6156
» d'eau.....		0,0964
	Calculé	
	pour	
	Trouve.	C ⁸ H ⁷ O ² N.
C pour 100.....	72,21	72,36
H ».....	4,66	4,52

Projeté sur le bloc Maquenne, ce produit fond à 240°, mais si on le chauffe progressivement, il persiste sans altération apparente jusque vers 205°, puis il rougit et fond à 225°, point de fusion de l' α -naphtisatine. Une solution de potasse caustique à l'air le transforme facilement en α -naphtisate de potassium qui, par acidulation, donne l' α -naphtisatine.

N-méthyldioxindol

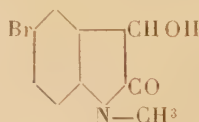
Nous traitons, dans une atmosphère d'hydrogène, le N-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle par une solution aqueuse, bouillie, de potasse. La dissolution est facile et la solution prend une teinte légèrement jaune. L'addition d'acide chlorhydrique provoque l'effervescence caractéristique du dégagement de gaz carbonique, la solution se trouble et, par refroidissement, laisse déposer de petits cristaux blancs. Ce dioxindol est soluble dans l'eau tiède ; aussi, avant d'essorer le produit, refroidissons-nous la solution dans de la glace. Les cristaux blancs et cotonneux obtenus fondent

à 147°. Colman (¹), qui a préparé ce même dioxindol par réduction de l'isatine à l'aide de la poudre de zinc, donne 149°-151° comme point de fusion. Nous avons nous-mêmes préparé ce dioxindol par réduction à l'hydrosulfite de sodium de l'isatine correspondante. Pour cela nous délayons 3^g de N-méthylisatine dans 30^{cm³} d'eau, puis nous ajoutons peu à peu 5^g,5 d'hydrosulfite de sodium. La masse se décolore et se trouble. Nous faisons bouillir la solution pendant 20 minutes environ, pour rassembler le soufre, nous la filtrons aussi chaude que possible. Par refroidissement dans la glace, le N-méthyldioxindol cristallise. Il est moins pur que celui obtenu par la première méthode. Ces deux corps se transforment en solution alcaline à l'air en isatate alcalin; ils donnent lieu aux mêmes virages intermédiaires de coloration.

Analyse.

Poids de substance.....		0,2235
» de gaz carbonique.....		0,5406
» d'eau.....		0,1112
		Calculé pour
	Trouvé.	C ⁹ H ⁹ O ² N.
C pour 100.....	65,90	66,26
H »	5,52	5,52

N-méthyl-5-bromodioxindol

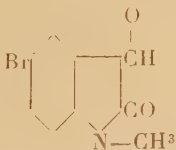


Nous dissolvons 6^g de N-méthyl-5-bromodioxindol-3-carbonate d'éthyle dans 200^{cm³} d'une solution à

(¹) H.-G. COLMAN, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. 248, p. 121.

2 pour 100 de potasse caustique dans l'eau bouillie. L'opération se fait, comme toujours, dans une atmosphère d'hydrogène; la dissolution est rapide. Nous chauffons le tout au bain-marie. La liqueur d'abord limpide se trouble, un précipité cristallin un peu gris jaune se dépose abondamment. Nous chauffons encore quelques instants, puis nous ajoutons un excès d'acide chlorhydrique étendu. Il se dégage du gaz carbonique et le précipité blanchit. Nous laissons refroidir la masse dans le courant d'hydrogène et nous essorons rapidement le produit qui est séché et pesé; le rendement est quantitatif si l'on tient compte de la solubilité de ce dioxindol dans l'eau. Il est pur pour l'analyse. Une cristallisation dans la benzine permet de l'obtenir sous forme de tout petits cristaux feutrés blancs qui se dissolvent sans coloration dans l'acide sulfurique et donnent avec le thiophène au bain-marie une coloration violette. Ils fondent à 162°. Ils sont solubles dans la benzine, l'éther et l'eau, très solubles dans l'alcool. Leur solution alcaline s'oxyde rapidement à l'air.

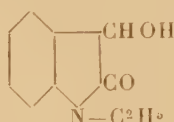
N-méthyl-O-acétyl-5-bromodioxindol



On fait bouillir le dioxindol précédent dans trois fois son poids d'anhydride acétique rectifié, pendant 1 heure et demie. On précipite ensuite le produit de la réaction par de l'eau. Il se forme une goutte huileuse que l'on extrait à l'éther. On lave soigneusement la solution

éthérée à l'eau et on la dessèche sur du sulfate de sodium anhydre. Par évaporation, cette solution laisse déposer de superbes aiguilles prismatiques qui ont parfois 1^{cm} de longueur (F. 115°). Ce produit est soluble à froid dans la benzine, l'alcool, l'acide acétique, il est très peu soluble dans l'eau même à l'ébullition. Il est saponifié par la potasse à l'air comme le dioxindol lui-même. Il se dissout dans l'acide sulfurique sans coloration.

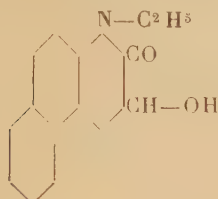
N-éthyldioxindol



La dissolution du N-éthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle dans la potasse aqueuse est très facile. Si l'on opère à l'abri de l'air, la liqueur est faiblement jaune. Maintenue quelques minutes à la température du bain-marie et additionnée à froid d'acide chlorhydrique étendu, elle donne un précipité blanc de N-éthyldioxindol déjà connu. Il fond à 156°. Michaelis, qui l'a obtenu par réduction de la N-éthylisatine par la poudre de zinc en milieu acétique (¹), dit que ce corps se ramollit à 143° et fond à 155°. Ce dioxindol est soluble dans l'eau bouillante, la benzine et l'éther, très soluble dans l'alcool. Sa solution aqueuse s'altère rapidement à l'air, surtout en présence d'alcali, et donne l'isatate alcalin correspondant. Il ne colore pas l'acide sulfurique, mais donne la réaction de l'indophénine.

(¹) MICHAELIS, *D. ch. G.*, t. XXX, 1897, p. 2809.

N-éthyl-β-naphtodioxindol



Dans l'appareil décrit précédemment, on traite par la soude alcoolique le N-éthyl-β-naphtodioxindol-3-carbonate d'éthyle. Le produit se dissout, puis la solution laisse déposer un abondant précipité que l'on peut redissoudre dans de l'eau bouillie chaude. La solution est brune, un excès d'acide chlorhydrique donne un précipité légèrement coloré en rose du dioxindol cherché. On l'essore rapidement, on le sèche dans le vide sur de l'acide sulfurique, le rendement est de 90 pour 100. On le redissout dans le chloroforme bouillant; la solution rouge refroidie à l'abri de l'air, donne des cristaux brillants, mais un peu colorés. Il fond à 182° et se dissout dans l'acide sulfurique avec une coloration vieil or.

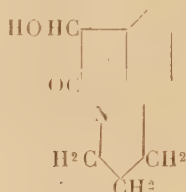
Analyse.

Poids de substance	0,1978	g
» de gaz carbonique.....	0,5372	
» d'eau.....	0,1038	
		Calculé
	Trouvé.	pour
C pour 100.....	74,09	C ¹¹ H ¹³ O ² N.
H »	5,83	74,00
		5,72

L'analyse confirme la formule brute du produit; son identification avec celui de réduction de la N-éthyl-β-naphtisatine en prouve la constitution. Nous ajoutons à une solution de 0g,7 d'éthyl-β-naphtisatine 2g d'hydro-sulfite de sodium. On porte le mélange à l'ébullition pendant quelques minutes, après l'avoir étendu d'une

petite quantité d'eau, insuffisante pour produire une précipitation. La décoloration commence presque immédiatement, elle est complète en 5 minutes. On ajoute de l'eau qui dissout les sels de sodium. Par refroidissement le dioxindol précipite. Il est identique au produit de saponification de l'éther dioxindol-3-carbonique.

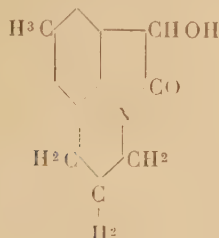
1.7-triméthylène-dioxindol



Ce dioxindol s'obtient facilement par saponification du produit de condensation de la tétrahydroquinoléine et du mésosalate d'éthyle par la potasse dans un courant d'hydrogène. La dissolution dans la lessive alcaline est facile, celle-ci se colore légèrement en jaune. On chauffe pendant quelques minutes au bain-marie, on ajoute de l'acide chlorhydrique étendu en léger excès, on refroidit dans le courant d'hydrogène. Le dioxindol précipite sous forme d'une poudre cristalline blanche (F. 157°). Après une cristallisation dans l'alcool, on obtient des cristaux qui fondent à 160°.

Analyse.

Poids de substance.....		g
» de gaz carbonique.....		0,1921
» d'eau.....		0,4885
		0,1019
		Calculé.
	Trouvé.	pour
		C ¹¹ H ¹¹ O ² N.
C pour 100.....	69,35	69,84
H »	5,85	6,35

5-méthyl-1.7-triméthylène-dioxindol

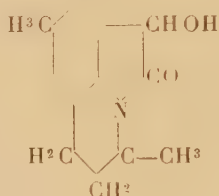
On traite dans un courant d'hydrogène 4^g de 5-méthyl-1.7-triméthylène-dioxindol-3-carbonate d'éthyle par 20^{cm³} d'une solution de soude à 10 pour 100 dans l'eau bouillie. Le produit se dissout facilement déjà à froid. On chauffe à 80° et, au bout de quelques instants, il se forme un précipité abondant blanc grisâtre qui persiste malgré l'abondante addition d'eau. On ajoute alors de l'acide chlorhydrique en léger excès. Il se produit un vif dégagement de gaz carbonique et le précipité blanchit. On chauffe la masse à 80° encore pendant quelques minutes. Le dioxindol formé a pris une structure cristalline et s'essore facilement. Brut, il fond à 189°. Après une cristallisation dans la benzine il fond à 193°; il est donc sensiblement pur du premier coup. Par fusion il donne un liquide rouge. Il est soluble à froid dans l'éther, la benzine et l'eau, très soluble à l'ébullition dans la benzine et l'alcool. La solution aqueuse s'altère rapidement. La transformation en isatine est encore très accélérée par la présence d'alcali. Il se dissout sans coloration dans l'acide sulfurique.

Analyse.

Poids de substance.....	0,2537
» de gaz carbonique.....	0,6580
» d'eau.....	0,1418

	Trouvé.	Calculé pour C ¹² H ¹³ O ² N.
C pour 100.....	70,74	70,94
H » 	6,21	6,44

En suivant la même technique nous avons essayé de préparer le 5-méthyl-1.7-(méthyltriméthylène)-dioxindol qui répondrait à la formule de constitution suivante :



Mais lors de l'addition d'acide chlorhydrique, il précipite sous forme d'huile d'une très grande altérabilité. Les traitements que l'on fait subir à cette goutte huileuse, pour favoriser la cristallisation, agitation, frottement, extraction à l'éther, etc., favorisent l'oxydation, et le produit rougeâtre cristallin que l'on obtient finalement est fortement souillé d'isatine.

CHAPITRE III.

ISATINES.

Nous avons vu que les éthers dioxindol-3-carboniques soumis à l'action des alcalis, à l'air se transforment en isatates alcalins jaunes. Ces sels, traités par l'acide chlorhydrique en léger excès, donnent les isatines corres-

pondantes. Cette propriété générale des éthers dioxindol-3-carboniques nous a permis de faire la synthèse d'un certain nombre d'isatines, les unes substituées sur le noyau quand nous partions d'amines primaires, les autres substituées sur l'azote dans le cas des amines secondaires.

Les isatines substituées sur le noyau benzénique, mais non sur l'azote, ont été préparées par un assez grand nombre de méthodes : l'une de dégradation par oxydation des indigos, les autres de synthèse. Dans ces dernières, on part toujours des amines aromatiques, on les condense avec des dérivés aliphatiques qui contiennent 2 atomes de carbone (dérivés de l'acide acétique, de l'acide glyoxylique, du glyoxal, de l'acide oxalique). Seule la méthode de Findeklee est un peu différente, on arrive à une isatine à partir d'une phthalimide. Elle n'a d'ailleurs pas été généralisée.

Méthode de Laurent. — Laurent a préparé l'isatine elle-même ⁽¹⁾ par oxydation de l'indigo à l'aide de l'acide azotique. Cette méthode a été utilisée pour préparer des isatines substituées par Wichelhaus d'une part, Grandmougin et Dessoulavy d'autre part. Wichelhaus obtient ainsi les naphtisatines ⁽²⁾ par oxydation à l'acide azotique des naphthindigos.

Grandmougin et Dessoulavy emploient l'acide chromique en milieu acétique pour préparer la 7-méthylisatine à partir du 7.7'-diméthylindigo ⁽³⁾.

Méthode de Meyer (par condensation des amines aromatiques et de l'acide dichloracétique). — Elle a

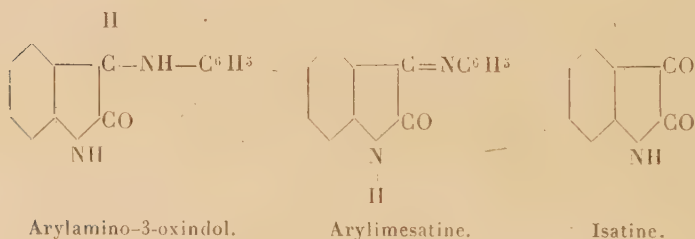
⁽¹⁾ A. LAURENT, *Ann. de Ch. et de Phys.*, 3^e série, t. III, 1841, p. 371.

⁽²⁾ H. WICHELHAUS, *D. ch. G.*, t. XXXVI, 1903, p. 1736.

⁽³⁾ E. GRANDMOUGIN et E. DESSOULAVY, *D. ch. G.*, t. XLII, 1909, p. 3640 et 4401.

été employée par Meyer pour la préparation de la 5-méthylisatine ⁽¹⁾ par Pauscksch qui a obtenu la 5-éthylisatine ⁽²⁾. Duisberg a préparé aussi la 5-méthylisatine ⁽³⁾. Ostromysslenski a obtenu la 5-méthylisatine et la 7-méthylisatine ⁽⁴⁾. Heller a encore obtenu la 5-méthylisatine et en outre la 5.7-diméthylisatine et la 4.6-diméthylisatine ⁽⁵⁾, puis, en collaboration avec Aschkenasi, la 4.5.7-triméthylisatine ⁽⁶⁾.

Dans cette méthode, la réaction qui conduit aux isatines n'est pas générale. Elle ne se produit qu'avec certaines amines aromatiques. Dans une première phase de la réaction, il se forme un arylamino-3-oxindol qui, en général, s'oxyde très rapidement à l'air et donne une arylimesatine. Il a pourtant pu être saisi par Duisberg pour la 5-méthylisatine et il est stable à l'air dans le cas des 1.3.4 et 1.3.5-métaxyliidines ou de la pseudo-cumidine comme l'ont montré Heller et Aschkenasi, qui ont dû pour l'oxyder employer le brome ou l'iode. De l'imesatine obtenue dans cette première phase on passe facilement à l'isatine par hydrolyse à l'aide des acides minéraux :



⁽¹⁾ MEYER, *D. ch. G.*, t. XVI, 1883, p. 926 et p. 3261.

⁽²⁾ PAUSCKSCH, *D. ch. G.*, t. XVII, 1884, p. 2800.

⁽³⁾ DUISBERG, *D. ch. G.*, t. XVIII, 1885, p. 190.

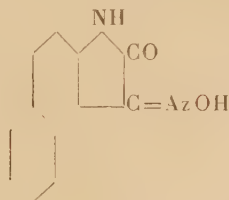
⁽⁴⁾ J. OSTROMYSSLENSKI, *D. ch. G.*, t. XL, 1907, p. 4972.

⁽⁵⁾ G. HELLER, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. 332, p. 247, et t. 358, p. 349.

⁽⁶⁾ G. HELLER et ASCHKENASI, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. 375, p. 261.

Méthode d'Ostromysslenski ⁽¹⁾. — L'auteur prépare la 5-méthylisatine à partir de l'acide glyoxylique et de la paratoluidine. Comme dans la méthode de Meyer, on arrive à l'arylimesatine que l'on hydrolyse. Comme produit intermédiaire on obtient l'acide diarylamino-acétique dont l'éther éthylique s'oxyde par une longue ébullition à l'air en milieu acide. On peut remarquer que l'acide glyoxylique ne diffère de l'acide dichloracétique qu'en ce que les 2 atomes de chlore sont remplacés par 1 atome d'oxygène, ce qui permettait, d'après la réaction précédente, de prévoir le sens de celle-ci.

Méthode d'Hinsberg ⁽²⁾. — On peut condenser les naphtylamines avec le dérivé bisulfite du glyoxal pour obtenir des acides oxindolsulfoniques. Par l'action du nitrite de sodium en solution acide, le groupe sulfonique, situé en β par rapport à l'azote, est éliminé; sur le carbone se fixe un groupe isonitrosé. Le nitroso-oxindol n'est autre que la β -oxime de la naphtisatine (form. I); par hydrolyse on régénère l'isatine



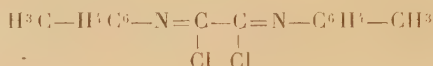
I.

Méthode de Bauer. — Si l'on remplace 2 atomes d'oxygène de l'acide oxalique par deux restes arylimido-gènes, on obtient des aryloxalimides. Ces corps possèdent encore deux groupements oxyhydriles qui peuvent

(1) J. OSTROMYSSLENSKI, *D. ch. G.*, t. XLI, 1908, p. 3029.

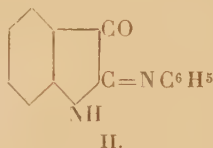
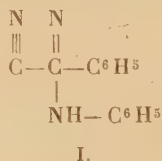
(2) O. HINSBERG, *D. ch. G.*, t. XXI, 1888, p. 110.

donner des dichlorures par le pentachlorure de phosphore. Les chlorures des trois tolyloxalimides se dissolvent au bain-marie, les solutions sulfuriques versées dans l'eau glacée donnent les isatines correspondantes. Le rendement est bon pour l'obtention de la 7-méthylisatine, mais bien inférieur, quand on cherche à obtenir les 5- ou 6-méthylisatines. Ces faits ont été contrôlés par Reitzenstein ⁽¹⁾ pour la 5- et pour la 7-méthylisatine et observés par Bauer ⁽²⁾.



Chlorure de tolyloxalimide.

Méthode C. et H. Dreyfus. — Les acides arylamino-aryliminocynoformiques (form. I) se cyclisent sous l'action de l'acide sulfurique concentré et il y a eu même saponification partielle; on obtient des isatines- α -aniles (form. II) qui peuvent être hydrolysés en isatine par les acides minéraux :



Ce procédé a été employé pour la préparation des α - et β -naphthisatines ⁽³⁾.

Procédé de Findekleee ⁽⁴⁾. — La méthylphthalonimide

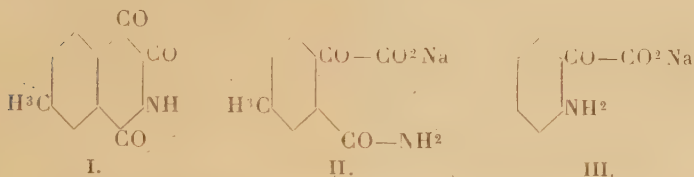
⁽¹⁾ F. REITZENSTEIN, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. 372, p. 257.

⁽²⁾ F.-W. BAUER, *D. ch. G.*, t. XL, 1907, p. 2650, et t. XLII, 1909, p. 2111.

⁽³⁾ C. et H. DREYFUS, *Kl.*, 12 pages, Nr. 153418; *Kl.*, 120 pages, Nr. 152019.

⁽⁴⁾ W. FINDEKLEE, *D. ch. G.*, t. XXXVIII, p. 3542.

(form. I) se dissout dans les alcalis pour donner le sel de sodium de l'acide méthylphtalonanmique (form. II) qui, traité par l'hypochlorite de sodium, conduit à l'isatate de sodium (form. III) qu'il suffit d'aciduler pour obtenir la méthyl-6-isatine.



Cette méthode est intéressante en ce qu'elle a permis de fixer la constitution de la méthyl-6-isatine. Cette isatine, si elle avait été obtenue à partir de la métaxyldine, aurait eu une constitution douteuse; la métaxyldine peut, en effet, théoriquement, fournir aussi bien la 4-méthylisatine que la 6-méthylisatine.

Certaines de ces méthodes permettent aussi d'arriver aux isatines substituées sur l'azote. Celles-ci peuvent s'obtenir également par action des sulfates ou iodure d'alcoyle sur les isatines dont l'azote est libre. Quelquefois on remplace les isatines par des dérivés qui peuvent les régénérer facilement, comme par exemple leur anilide.

La saponification à l'air des éthers dioxindolcarboniques suivie d'acidulation constitue un procédé commode de préparation des isatines; il nous a permis de préparer les 5-méthylisatine, 5.7-diméthylisatine, α -naphtisatine, β -naphtisatine, 1-méthylisatine, 1-méthyl-5-bromoisatine, 1-éthylisatine, 1-éthyl-5-bromoisatine, éthyl- β -naphtisatine, 1.7-triméthylène-isatine, 5-méthyl-1.7-triméthylène-isatine, 5-méthyl-1.7- β -méthyl-triméthylène-isatine.

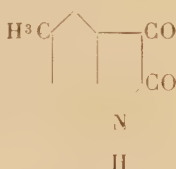
Toutes ces isatines sont rouges plus ou moins foncées; elles se dissolvent dans la potasse. Les isatines qui n'ont

aucun substituant sur l'azote avec une coloration violette, très fugaces en solution aqueuse, plus persistantes en solution alcoolique, puis jaune, celles qui ont un substituant se dissolvent immédiatement en jaune.

Leur phénylhydrazone varie du jaune à l'orangé.

Elles donnent la réaction de l'indophénine, sauf pourtant la β -naphtisatine. Une goutte de solution benzénique de thiophène à 3 pour 100 dans 1^{cm}³ de solution sulfurique qui contient une parcelle d'isatine donne de bons résultats. La concentration de l'acide est de 55° B. ou de 66° B. suivant les cas. Les solutions alcooliques d'isatine communiquent à la peau une odeur désagréable.

5-méthylisatine

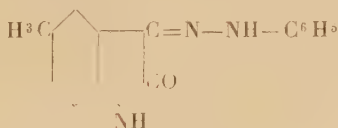


Cette isatine a déjà été obtenue par diverses méthodes ⁽¹⁾ comme nous l'avons dit dans les considérations générales. Elle se prépare aisément à partir du 5-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle ou de méthyle. Dans un ballon à col court et large, pour faciliter l'arrivée de l'air, on chauffe au bain-marie 2^g de cet éther dans une solution de potasse caustique à 5 pour 100. La substance se dissout, la solution brun vert par agitation vire au jaune pâle. On constate que

(¹) MEYER, *D. ch. G.*, t. XVI, 1883, p. 2261. — DUISBERG, *D. ch. G.*, t. XVIII, 1885, p. 190. — G. HELLER, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. 332, p. 247. — F.-W. BAUER, *D. ch. G.*, t. XL, p. 2650. — J. OSTROMYSSLENSKI, *D. ch. G.*, t. XL, p. 4972, et t. XLI, p. 3029. — F. REITZENSTEIN et BREUNING, *Ann. d. Ch.*, t. 372, p. 257. — PANAOVIC, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. II, p. 33.

l'opération est terminée lorsque la solution jaune ne brunit plus par agitation à l'air. On refroidit la masse et l'on neutralise par la quantité calculée d'acide chlorhydrique étendu. Si la solution est concentrée, il se forme un précipité blanc d'acide 5-méthylisatique. Si elle est plus diluée il y a un simple virage à l'orangé. Dans les deux cas, l'isatine précipite par chauffage de la préparation pendant quelques instants au bain-marie. Elle est soluble dans l'eau et dans l'acide chlorhydrique ; aussi faut-il éviter avec soin un excès de ces deux agents qui diminuerait le rendement. Elle forme de belles aiguilles rouges par cristallisation dans l'eau et l'alcool ; ses propriétés sont en accord avec celles mentionnées par les auteurs qui l'ont précédemment obtenue. Elle fond à 187°. Elle communique à l'acide sulfurique concentré une coloration rouge sang et donne la réaction de l'indophénine.

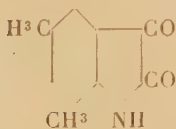
5-méthylisatine-phénylhydrazone



Ce dérivé s'obtient par addition d'une solution d'acétate de phénylhydrazine à une solution aqueuse chaude de 5-méthylisatine. La liqueur se décolore rapidement et il se forme un précipité jaune floconneux qui, essoré et dissous dans l'alcool bouillant où il est d'ailleurs peu soluble, se dépose par refroidissement en aiguilles souples jaunes, formant un feutrage d'aspect satiné (F. 258°). Comme l'isatine correspondante, cette phénylhydrazone se dissout en rouge dans l'acide à 66° B., l'addition de thiophène provoque l'apparition d'une teinte verte. Avec l'acide à 55° B. ce réactif donne, en

présence de phénylhydrazone, une belle coloration violette.

5.7-diméthylisatine



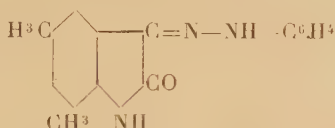
Cette isatine avait déjà été obtenue par Heller (¹), qui l'appelle 2.4-diméthylisatine. Pour la préparer, nous chauffons au bain-marie dans un ballon assez vaste, au contact de l'air, 5^g de 5.7-diméthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle avec 10^{cm³} d'une solution de potasse à 33 pour 100. La dissolution se fait avec une coloration brun verdâtre qui vire au jaune. Au cours de l'opération on agite jusqu'à coloration jaune persistante de la solution. Celle-ci filtrée, additionnée de 10^{cm³} d'acide chlorhydrique étendu à 50 pour 100, donne un précipité rouge de 5.7-diméthylisatine. Le produit brut fond à 236° et le rendement est de 96-97 pour 100 de la théorie. Après plusieurs cristallisations dans l'alcool, nous obtenons de fines aiguilles rouges brillantes qui fondent à 243°, point de fusion indiqué par Heller.

Cette isatine est peu soluble dans l'eau bouillante, la benzine à froid en dissout 1,6 pour 100. Elle est assez soluble à chaud dans l'acide acétique. La solution alcoolique communique à la peau une odeur désagréable comme celle de l'isatine elle-même. Elle est soluble en brun rouge dans l'acide sulfurique à 66° B. ou à 55° B. On peut obtenir la réaction de l'indophénine sur l'une quelconque de ces solutions, mais l'apparition de la teinte bleue caractéristique n'est pas instantanée,

(¹) G. HELLER, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. 358, p. 349.

d'abord bleu verdâtre avec l'acide à 66° et violette avec celui à 55° B. Comme les isatines qui n'ont pas de substituant sur l'azote, la diméthylisatine se dissout dans les alcalis avec une coloration violet noir qui vire rapidement au jaune. L'addition d'un acide à la solution alcaline donne un précipité volumineux jaunâtre qu'un excès d'acide ou l'élévation de température transforme en isatine rouge. Ce précipité intermédiaire dont nous parlerons ultérieurement est l'acide 5,7-diméthylisatique.

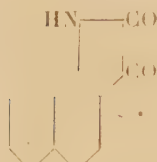
5.7-diméthylisatine-phénylhydrazone



Nous opérons sur 1 g de 5.7-diméthylisatine en solution acétique à 1 pour 100. Cette solution orangée est chauffée au bain-marie et on lui ajoute 0g,6 de phénylhydrazone pure. En peu de temps, la solution passe de l'orangé au jaune et, par refroidissement, la phénylhydrazone se dépose. On en obtient 1g,06 et l'on peut encore en précipiter 0g,35 des eaux mères. Le rendement est donc de 94 pour 100. On fait cristalliser de l'acide acétique, car le produit est 15 ou 20 fois moins soluble à froid qu'à chaud.

La solubilité à l'ébullition est de l'ordre de 2 pour 100.

Cette phénylhydrazone forme des aiguilles orangées (F. 274°), Heller indique 272°. On obtient un liquide clair qui se volatilise très rapidement. La tension de vapeur doit d'ailleurs être déjà considérable au-dessous du point de fusion. Ce produit donne avec l'acide sulfurique à 66° une solution brune très foncée qui vire rapidement au vert clair.

α-naphtisatine

Hinsberg, le premier, a préparé cette isatine ⁽¹⁾, à partir du produit de condensation de l' α -naphtylamine et du dérivé bisulfite du glyoxol. Depuis, C. et H. Dreyfus l'ont préparé ⁽²⁾ par action de l'acide sulfurique sur l'hydrocyanocarbonimide correspondante, puis par hydrolyse du produit formé.

Nous l'avons obtenu par saponification à l'air, de l' α -naphtodioxindol-3-carbonate de méthyle ou d'éthyle, puis acidulation.

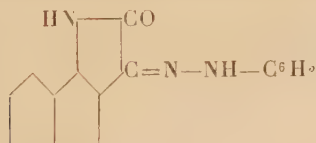
Nous dissolvons 1 g,5 de l'éther éthylique dans 100^{cm}³ d'une solution de potasse à 3 pour 100. La dissolution est facile, les colorations peu intenses. On obtient finalement, après agitation fréquente, une solution jaune d'or très limpide. A la solution refroidie, on ajoute un léger excès d'acide chlorhydrique et l'on chauffe pendant quelques instants au bain-marie. Le précipité orangé clair, qui est de l'acide α -naphtisatique sur lequel nous reviendrons, devient rouge intense. On obtient 1 g,05 d' α -naphtisatine, soit un rendement de 95 pour 100. Elle est sensiblement pure, néanmoins nous la faisons recristalliser dans l'alcool; la solubilité dans ce solvant à l'ébullition est de l'ordre de 1 pour 100 environ. Elle forme de belles aiguilles rouges qui fondent à 255°, point de fusion donné par Hinsberg. Elle est

(1) O. HINSBERG, *D. ch. G.*, t. XXI, 1888, p. 117.

(2) C. et H. DREYFUS, *Kl.*, 12 pages, Nr. 153418; *Kl.*, 120 pages, Nr. 152019.

très peu soluble dans l'eau, elle se dissout dans l'acide sulfurique à 66° B. avec une coloration verte intense. L'addition de thiophène fait virer la teinte de la solution au bleu. Contrairement à l'affirmation de Hinsberg, cette isatine donne donc bien la réaction de l'indophénine. Comme la teinte différente à l'œil le faisait prévoir, le spectre d'absorption de la solution avec thiophène est différent de celui de la solution sulfurique sans thiophène. Celle-ci absorbe les radiations rouges et violettes extrêmes, la première absorbe les radiations rouges jusqu'à $0\mu,63$ et présente une bande d'absorption pour les radiations de longueur d'onde comprises entre $0\mu,61$ et $0\mu,56$. Ce spectre présente de grandes analogies avec celui de quelques indophénines examinées et obtenues à partir d'autres isatines. La solution d'indophénine a une teinte bleue persistante, la solution verte (acide sulfurique sans thiophène) vire au rouge sous l'influence du temps et de la chaleur.

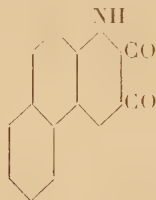
α -naptisatine-phénylhydrazone



Cette phénylhydrazone se forme quand on mélange des solutions alcooliques équimoléculaires de phénylhydrazine et d' α -naptisatine. Mais la formation est assez lente même au bain-marie; elle est presque instantanée si à la solution chaude on ajoute une trace d'acide acétique, sulfurique, chlorhydrique ou d'iode et le produit obtenu est plus pur. Nous décrivons une préparation faite en présence d'acide acétique. Le mélange des solutions alcooliques d' α -naptisatine et de phényl-

hydrazine est rouge. L'addition d'une goutte d'acide acétique à cette solution chauffée au bain-marie la fait virer immédiatement au jaune; au bout d'une minute la solution se trouble et la phénylhydrazone précipite en cristaux orangés (F. 284°). Le rendement est théorique; après une cristallisation dans l'alcool elle fond à 286°. Hinsberg (1) publie 270°. Cette phénylhydrazone se présente sous forme d'aiguilles feutrées jaunes; elle est difficilement soluble dans l'acide acétique et l'alcool bouillant. Elle se dissout en brun noir dans l'acide sulfurique à 66° B., la teinte de la solution vire assez rapidement au vert bronze. Dans l'acide sulfurique à 55° B., elle ne paraît pas se dissoudre, même après un contact de quelques minutes au bain-marie. L'addition de thiophène donne une indophénine qu'il est impossible d'obtenir sur la solution sulfurique à 66° B.

β-naphtisatine



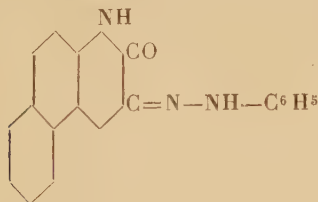
Cette isatine était déjà connue (2). Nous l'obtenons aisément comme la précédente. Le β-naphtodioxindol-3-carbonate d'éthyle se dissout dans la potasse à l'air, avec une coloration vert noirâtre très foncée; après agitation, la solution s'éclaircit, mais reste encore

(1) HINSBERG, *loc. cit.*

(2) O. HINSBERG, *D. ch. G.*, t. XXI, 1888, p. 115. — O. HINSBERG et SIMCOFF, *D. ch. G.*, t. XXXI, 1898, p. 253. — C. et H. DREYFUS, *Kl.*, 12 pages, Nr. 153418; *Kl.*, 120 pages, Nr. 152019. — H. WICHELHAUS, *D. ch. G.*, t. XXXVI, 1903, p. 1736.

jaune vert intense. Cette solution, refroidie et additionnée d'acide chlorhydrique, donne un précipité orangé qui passe immédiatement au rouge. Nous avons identifié ce produit avec la β -naphtisatine. Le rendement est sensiblement quantitatif. Cette isatine recristallisée dans l'alcool forme de belles aiguilles rouge grenat (F. 253°). Elle est insoluble dans l'eau, se dissout en violet noir dans la potasse alcoolique; la teinte de la solution vire au jaune vert, teinte du β -naphtisatate alcalin. Si, au lieu d'employer la potasse aqueuse, on utilise l'éthylate de sodium dans l'alcool absolu, on obtient une solution violet stable, mais qui passe rapidement au jaune par l'addition de quelques gouttes d'eau. La β -naphtisatine se dissout dans l'acide sulfurique avec une coloration rouge brun intense. Nous n'avons pu obtenir, fait en accord avec les auteurs cités, de réaction de l'indophénine.

β -naphtisatine-phénylhydrazone



Cette phénylhydrazone a été préparée par Hinsberg ⁽¹⁾ qui l'a étudiée sommairement sans en donner de point de fusion. D'après Wichelhaus elle forme des tablettes orangées qui brunissent à 210° et fondent nettement vers 220° ⁽²⁾. Nous l'avons obtenue par chauffage au bain-marie d'une solution acétique des

⁽¹⁾ O. HINSBERG, *D. ch. G.*, t. XXI, 1888, p. 116.

⁽²⁾ H. WICHELHAUS, *D. ch. G.*, t. XXXVI, 1903, p. 173.

constituants. Par addition d'eau, elle forme un précipité orangé que nous faisons recristalliser dans l'acide acétique dilué. Elle forme de petits cristaux rouge brique qui se transforment à 216° et fondent nettement à 225°. Elle est soluble dans l'éther, l'acide acétique, l'alcool, peu dans la benzine. Elle donne, avec l'acide sulfurique à 66° B., une coloration rouge brun intense.

N-méthylisatine



Cette isatine a été découverte par Fischer et Hess ⁽¹⁾ en oxydant le N-méthylindol à l'aide de l'hypobromite de sodium. Le procédé a été modifié par Colman ⁽²⁾ qui a préparé en outre la phénylhydrazone correspondante. Plus tard, Friedländer et Kielbasinski ⁽³⁾, puis Pummerer et Goetler ⁽⁴⁾ l'ont obtenue par méthylation de l'isatine ordinaire ou de la diméthylamido-isatine-2-anile.

La saponification et l'oxydation à l'air du N-méthyl-dioxindol-3-carbonate d'éthyle se fait avec une facilité remarquable. L'opération est analogue aux précédentes, mais plus rapide. L'éther dioxindol-carbonique se dissout en brun, la solution jaunit très vite. Elle contient le N-méthylisatate alcalin qui donne un précipité d'isatine par acidulation. Par refroidissement de la solution aqueuse bouillante, cette isatine se dépose en aiguilles rouge orangé (F. 134°). Elle a les propriétés

(1) FISCHER et HESS, *D. ch. G.*, t. XVII, 1884, p. 564.

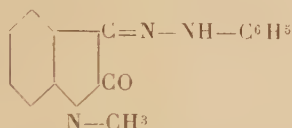
(2) J. COLMAN, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. 248, p. 116.

(3) FRIEDLANDER et KIELBASINSKI, *D. ch. G.*, t. XLIV, 1911, p. 3098.

(4) PUMMERER et GOETLER, *D. ch. G.*, t. XLII, 1909, p. 4269.

déjà mentionnées. Sa solution sulfurique est orangé peu intense et donne la réaction de l'indophénine.

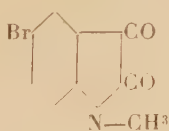
N-méthylisatine-phénylhydrazone



Nous introduisons 0g,6 de phénylhydrazine dans une solution bouillante de 0g,75 d'isatine dans 10^{cm}3 d'alcool.

Nous ajoutons une goutte d'acétique et chauffons au bain-marie. La solution passe au jaune orangé, par refroidissement il se dépose des cristaux jaunes. Le rendement est de 90 pour 100. Après plusieurs cristallisations dans l'alcool, elle fond à 140°, au lieu de 146°, point de fusion publié par les auteurs précédents. Cette phénylhydrazone est soluble dans l'acide acétique, l'alcool, la benzine, l'éther, presque insoluble dans l'eau. Elle donne avec l'acide sulfurique à 66° B. une coloration rouge sang qui disparaît assez rapidement; le thiophène donne, au bain-marie, une coloration verte.

N-méthyl-5-bromo-isatine



M. Kohn et A. Ostersetzer ⁽¹⁾ ont obtenu cette isatine par méthylation de la bromoisatine et par bromuration de la N-méthylisatine.

Nous l'avons préparée à partir du N-méthyl-5-bro-

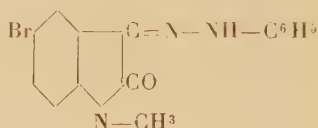
(¹) M. KOHN et A. OSTERSETZER, *Mon. f. Ch.*, t. XXXIV, p. 787.

modioxindol-3-carbonate d'éthyle. Elle répond bien à la description qu'en ont faite ces auteurs, mais elle fond à 170° au lieu de 164°, point de fusion qu'ils lui ont attribuée.

Le N-méthyl-5-bromodioxindol-3-carbonate d'éthyle se dissout facilement à chaud dans une solution aqueuse de potasse caustique à 10 pour 100. La solution brune passe rapidement au jaune par agitation à l'air. Refroidie puis acidulée, elle donne de l'isatine. Cristallisée dans l'alcool, elle forme de longues et fines aiguilles rouges. Elle donne dans la benzine, l'alcool, l'acide acétique, l'éther, l'éther acétique, l'eau bouillante, des solutions orangées.

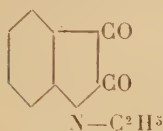
Sur la solution sulfurique orangée, on peut obtenir une belle réaction de l'indophénine.

N-méthyl-5-bromo-isatine-phénylhydrazone



Cette phénylhydrazone se forme immédiatement par le mélange des solutions hydroalcooliques des constituants à la température du bain-marie. La purification est facile par cristallisation dans l'acide acétique. Elle forme de fins cristaux jaune orangé brillants (F. 164°). Ils sont bien solubles dans l'acide acétique, l'alcool, la benzine, un peu dans l'éther et insolubles dans l'eau. Ils se dissolvent en rouge grenat intense dans l'acide sulfurique concentré; la teinte de la solution passe peu à peu au jaune.

N-éthylisatine



Cette isatine a été découverte par Bayer ⁽¹⁾. Il saponifia l' α -isatoxime dont il avait préparé le diéther éthylique sur l'azote et sur l'oxygène. Peu de temps après Fischer et Hess ⁽²⁾ l'ont obtenue par oxydation du N-éthylindol. Michaelis ⁽³⁾ a modifié cette dernière méthode de préparation. Enfin, Stolle l'obtint par action du chlorure d'oxalyle sur l'éthylaniline, en présence de chlorure d'aluminium ⁽⁴⁾.

Si l'on cherche à dissoudre, au contact de l'air, le N-éthyl-dioxindol-3-carbonate d'éthyle dans la soude, on obtient une solution d'une coloration violette intense qui passe au vert brun, puis au jaune pâle si l'on agite au contact de l'air. Si à la solution jaune de concentration suffisante on ajoute de l'acide chlorhydrique, il se forme un précipité rouge d'éthylisatine.

Cristallisée dans l'eau, elle forme des tablettes d'un beau rouge brillant (F. 95°) bien soluble dans l'eau, l'alcool, l'acide acétique, soluble dans l'éther et la benzine. Ce dernier solvant l'extrait bien de ses solutions aqueuses. Elle se dissout immédiatement en jaune dans les alcalis, en rouge orangé dans l'acide sulfurique et donne la réaction de l'indophénine.

(1) A. BAYER, *D. ch. G.*, t. XVI, 1883, p. 2188.

(2) FISCHER et HESS, *D. ch. G.*, t. XVII, 1884, p. 559.

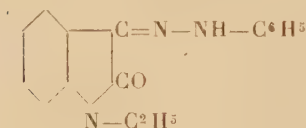
(3) MICHAELIS, *D. ch. G.*, t. XXX, 1897, p. 2809.

(4) R. STOLLE, *D. ch. G.*, t. XLVI, 1913, p. 3915.

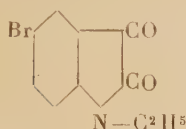
Analyses.

	I.	II.
Poids de substance.....	0,1904	0,2291
» de gaz carbonique..	0,4777	0,5742
» d'eau.....	0,0919	0,1083

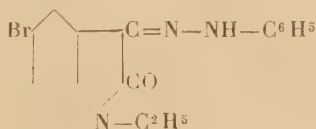
	Trouvé.		Calculé pour C ¹⁰ H ⁹ O ² N.
	I.	II.	
C pour 100...	68,36	68,35	68,57
H » ...	5,30	5,25	5,14

N-éthylisatine-phénylhydrazone

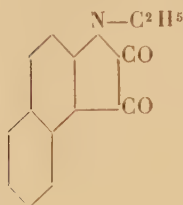
On porte à l'ébullition des proportions équimoléculaires de l'isatine et de phénylhydrazine en solution alcoolique, la solution vire aussitôt au jaune franc. On ajoute de l'eau jusqu'à production d'un léger trouble. On obtient une huile, on l'extrait à l'éther. On lave la solution éthérée avec de l'acide chlorhydrique étendu. On la dessèche sur du sulfate de sodium. Par évaporation, il se dépose des cristaux huileux que l'on reprend par l'alcool bouillant. On obtient par refroidissement de petites paillettes jaune citron (F. 74°). Pour une concentration différente la solution alcoolique donne un feutrage de fines aiguilles. Elle communique à l'acide sulfurique une coloration rouge sang qui s'altère rapidement. Elle est presque insoluble dans l'eau, même à l'ébullition.

N-éthyl-5-bromoisatine

On l'obtient à partir du 5-bromo-1-éthyl-dioxindol-3-carbonate d'éthyle par saponification en solution alcaline à l'air puis acidulation par l'acide chlorhydrique. Elle forme de petits cristaux rouge brillant, bien solubles dans l'acide acétique, l'éther acétique, la benzine, l'alcool. Elle se dissout en rouge orangé dans l'acide sulfurique concentré et donne la réaction de l'indophénine (F. 144°).

N-éthyl-5-bromo-isatine-phénylhydrazone

Cette phénylhydrazone se forme facilement par addition à chaud de phénylhydrazine à une solution acétique de l'isatine correspondante. Elle forme un feutrage de très fines aiguilles jaunes (F. 124°). Très soluble dans la benzine, l'éther acétique, l'acide acétique, l'éther, l'alcool, elle est pratiquement insoluble dans l'eau. Elle donne avec l'acide sulfurique une solution rouge qui se décolore rapidement.

N-éthyl-β-naphtisatine

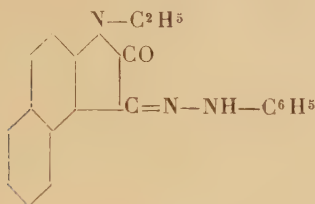
Nous dissolvons 2^g du produit de condensation de l'éthyl-β-naphtylamine et du mésoxalate d'éthyle dans un excès d'une solution aqueuse de potasse à 10 pour 100. Au contact de l'air, les cristaux préalablement pulvérisés se dissolvent facilement. La liqueur, d'abord noir verdâtre, se décolore assez rapidement par agitation à l'air. Elle devient verte, puis jaune vert. On refroidit cette solution, on la filtre s'il est nécessaire et l'on ajoute un excès d'acide chlorhydrique à la solution filtrée. On chauffe quelques instants au bain-marie, on obtient un précipité volumineux rouge violet. On essore à froid et redissout dans l'alcool bouillant le produit obtenu. Par refroidissement de la solution, il se dépose de petites aiguilles rouge foncé (F. 137°). Cette isatine est insoluble dans l'eau, un peu soluble dans l'éther, passablement soluble dans la benzine, bien soluble dans l'alcool.

L'acide sulfurique à 66° B. la dissout avec une coloration rouge brun intense; l'addition de thiophène fait apparaître une teinte verte, immédiatement au bain-marie et en quelques heures à froid. La solution alcoolique d'éthylate de sodium donne une belle solution jaune d'or que les acides ou l'eau font virer au vert.

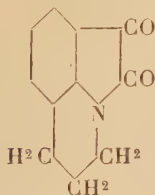
Analyse.

Poids de substance.....	^g 0,2425
» de gaz carbonique.....	0,6647
» d'eau.....	0,1105

	Trouvé.	Calculé pour $C^{11}H^{11}O^2N.$
C pour 100,.....	74,71	74,66
H » 	5,06	4,88

N-éthyl-β-naphtisatine-phénylhydrazone

Nous portons à l'ébullition une solution acétique de phénylhydrazine et d'éthyl-β-naphtisatine en proportions équimoléculaires, pendant une demi-heure environ. L'addition d'eau à la solution donne un précipité orangé de la phénylhydrazone cherchée. Recristallisée dans l'alcool ou l'acide acétique, elle forme de longues aiguilles orangées (F. 180°) solubles dans l'éther, la benzine, l'alcool, l'acide acétique même à froid. L'acide sulfurique la dissout avec une coloration brun noirâtre; le thiophène donne une solution vert olive.

1.7-triméthylène-isatine

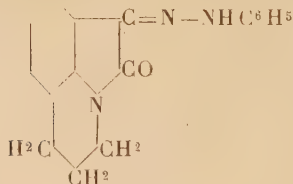
Nous avons dissous 14^g de 1.7-triméthylène-dioxindol-3-carbonate d'éthyle dans un demi-litre d'une solution aqueuse qui contient 10^g de potasse caustique.

La dissolution est facile, la liqueur obtenue est jaune. Par agitation à l'air elle brunit, puis passe au jaune orangé. On la laisse refroidir, puis on ajoute de l'acide chlorhydrique; il se forme une poudre cristalline rouge et une goutte huileuse violet foncé, qui disparaît par agitation. Le rendement est sensiblement quantitatif. Le produit recristallisé dans l'alcool bouillant forme de belles aiguilles rouges brillantes (F. 195°). Cette isatine est peu soluble dans l'eau et l'éther, bien soluble dans l'alcool, la benzine et l'acide acétique. Elle se dissout immédiatement en jaune dans les alcalis. La solution sulfurique rouge orangé donne facilement une belle réaction bleue de l'indophénine.

Analyse.

Poids de substance.....		g
» de gaz carbonique.....		0,2100
» d'eau.....		0,5422
		0,0886
		Calculé
		pour
	Trouvé.	C ¹¹ H ⁹ O ² N.
C pour 100.....	70,30	70,59
H »	4,72	4,81

1.7-triméthylène-isatine-phénylhydrazone



Cette phénylhydrazone précipite par mélange des solutions des constituants dans l'acide acétique aqueux. On chauffe pendant une demi-heure au bain-marie pour que la réaction soit complète et que le précipité s'essore plus facilement. On laisse refroidir la préparation et on

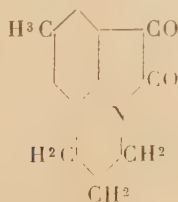
l'abandonne pendant quelques heures. Le précipité est essoré, puis redissout dans l'acide acétique aqueux à 75 pour 100. Par refroidissement, on obtient des aiguilles jaunes, brillantes (F. 150°). Elles sont insolubles dans l'eau même bouillante; peu soluble dans l'éther, la solution est jaune citron, soluble à chaud dans la benzine. L'alcool bouillant en dissout 3 à 4 pour 100. Elle n'est pas hydrolysée par l'acide chlorhydrique étendu, même portée à l'ébullition. Elle se dissout dans l'acide sulfurique à 66°B. avec une coloration rouge intense.

Dosage d'azote.

Poids de substance.....	0 ^g , 1378
Volume d'azote.....	19 ^{cm³}
Pression.....	717 ^{mm}
Température.....	21 ^o

Analyse.

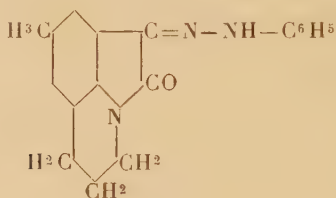
Poids de substance.....		g
» de gaz carbonique.....	0,2345	
» d'eau.....	0,6322	
	0,1174	
		Calculé pour C ¹⁷ H ¹⁵ O N ³ .
C pour 100.....	Trouvé. 73,55	73,64
H »	5,56	5,41
N »	15,18	15,16

5-méthyl-1.7-triméthylène-isatine

Le 5-méthyl-1.7-triméthylène-dioxindol-3-carbonate d'éthyle se dissout dans la potasse à l'air avec les changements de coloration qui vont du brun au jaune et qui

caractérisent les éthers dioxindol-3-carboniques et les dioxindols. Par addition d'acide chlorhydrique étendu ou d'acide acétique à la solution jaune d'isatate alcalin, on obtient l'isatine correspondante. Le sel de potassium sec, chauffé avec de l'acide sulfurique concentré, donne l'isatine qui se sublime. Cristallisée dans l'alcool, elle forme de petites paillettes rouges brillantes (F. 185°). Elle est un peu soluble à froid dans la benzine, bien à l'ébullition, soluble dans l'alcool et l'acide acétique, un peu soluble dans l'eau bouillante, la solution est orangée; elle est pratiquement insoluble dans l'eau froide, soluble en jaune orangé; peu intense dans l'acide sulfurique concentré, elle donne la réaction de l'indophénine.

5-méthyl-1,7-triméthylène-isatine-phénylhydrazone

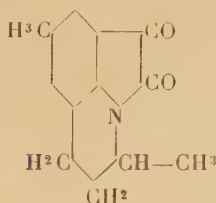


Ce dérivé s'obtient facilement par mélange à la température du bain-marie des solutions acétiques de l'isatine et de la phénylhydrazine. Le mélange d'abord orangé vire au jaune, la phénylhydrazone dépose par refroidissement. Cristallisée dans l'acide acétique, elle forme un feutrage de fines aiguilles jaune orangé qui fondent à 177°. Elle se dissout dans l'acide sulfurique à 66° B. avec une coloration rouge grenat intense à froid qui vire au jaune en s'altérant; cette solution ne donne rien avec le thiophène.

Analyse.

Poids de substance.....	0,04334 ^g
» de gaz carbonique.....	0,11801
» d'eau.....	0,0502

	Trouvé.	Calculé pour C ¹⁸ H ¹⁷ O N ³ .
C pour 100.....	74,27	74,23
H » 	6,40	5,84

1.7-(α-méthyltriméthylène)-5-méthylisatine

Le 1.7-(α-méthyltriméthylène)-5-méthyldioxindol-3-carbonate d'éthyle est, comme nous l'avons dit, difficile à obtenir à l'état pur bien cristallisé. L'isatine correspondante d'une cristallisation plus facile peut s'obtenir à partir de l'éther dioxindol-3-carbonique non parfaitement purifié. La solution alcaline, d'abord foncée, vire au jaune; filtrée puis acidulée par un excès d'acide chlorhydrique, elle donne une goutte huileuse qui cristallise par agitation. Redissoute dans l'alcool éthylique à l'ébullition elle donne, par refroidissement de la solution, de jolis cristaux rouge foncé fusibles à 165°. Elle est soluble dans l'acide acétique, légèrement soluble dans l'eau bouillante. Elle se dissout, quoique difficilement, dans une solution étendue et bouillante de carbonate alcalin. Elle se dissout en rouge dans l'acide sulfurique à 66° B. et donne la réaction de l'indophénine.

Dosage d'azote.

Poids de substance.....	0 ^g , 1268	
Volume d'azote.....	16 ^{cm} ³ , 5	
Pression.....	715 ^{mm}	
Température.....	22°	
		Calculé
		pour
	Trouvé.	C ¹⁹ H ¹⁹ ON ³ .
N pour 100.....	14, 20	13, 80

CHAPITRE IV.

ACIDES ISATIQUES ET ISATATES MÉTALLIQUES.

Les isatines possèdent au voisinage immédiat l'un de l'autre un groupe CO et un groupe NH ; elles peuvent donc être considérées, comme nous l'avons déjà dit, comme des lactames. On peut prévoir que sous l'influence des bases, la chaîne pentagonale se coupera facilement. C'est en effet ce qui se produit et a été constaté depuis fort longtemps. Laurent, qui a découvert l'isatine, a déjà remarqué le fait. Il se forme ainsi des sels d'un acide qu'on nomme « acide isatique » et qui n'est autre que l'acide orthoamidophénylglyoxylique encore appelé orthoaminobenzoylformique. Le cycle indolique n'existe plus. Ces acides, qui ne possèdent plus le cycle azoté, devraient logiquement être nommés comme des acides phénylglyoxyliques. L'isatate de sodium, par exemple, est le 2-aminophénylglyoxylate de sodium. Mais pour montrer immédiatement la relation qui existe entre ces acides et les isatines correspondantes, nous

les appellerons encore acides isatiques et nous numérotions les sommets du noyau benzénique comme dans l'isatine elle-même. Une substitution en 1 sera une substitution sur l'azote. Par exemple, l'acide méthyl-6-tétrahydroquinoléine-8-glyoxylique sera aussi appelé 5-méthyl-1.7-triméthylène-isatique, appellation qui indique la relation avec la 5-méthyl-1.7-triméthylène-isatine.

Historique. — Laurent observa que l'isatine était soluble dans les alcalis, mais que l'acide isatique mis en liberté par l'addition d'acide chlorhydrique se transformait immédiatement en isatine. A. Laurent et Erdmann ont préparé de nombreux sels de cet acide. Erdmann l'a même isolé en faisant passer un courant d'acide sulfhydrique sur de l'isatate de plomb en suspension dans l'eau. Il filtrait et évaporait rapidement la solution dans le vide à basse température. Il obtint une poudre blanche dont il ne donne pas de point de fusion.

En 1882, Bæyer et Œkonomides qui étudiaient les isatines purent constater, sans isoler cependant l'acide isatique, qu'un groupe alcoylé sur l'azote diminue encore la stabilité de ces composés, tandis que la présence d'un groupe acidylé dans la même position l'augmente. L'acide N-éthylisatique de Bæyer et Œkonomides se cyclise en N-éthylisatine aussitôt mis en liberté, tandis que l'acide N-acétylisatique de Suida est si stable qu'il faut faire bouillir sa solution avec des acides pour arriver à la transformation totale en acétylisatine. Depuis certains auteurs, parmi lesquels nous pouvons citer Heller et Kohn, ont préparé des isatates métalliques, mais à notre connaissance aucun homologue de l'acide isatique n'a été isolé.

Dans le cours de ces recherches nous avons vérifié

les vues de Beyer sur l'influence des groupements substituants sur l'azote. En aucun cas, nous n'avons pu obtenir les acides isatiques alcoylés sur l'azote à l'état libre sous une forme suffisamment stable pour l'étude ; par contre, nous avons pu obtenir ceux non substitués dans cette position, sauf l'acide β -naphthisatique.

Pour préparer ces acides isatiques avec facilité, il suffit d'éviter, avec le plus grand soin, l'excès d'acide et l'élévation de température. Le mode opératoire est donc fort simple. On dissout l'isatine dans une quantité calculée de potasse, mais en excès. Quand la solution a pris une teinte jaune stable, on la refroidit dans la glace. On ajoute une quantité mesurée d'acide chlorhydrique, mais en léger défaut, on agite fortement la masse pour éviter qu'en certains points la concentration en acide chlorhydrique soit trop grande. Le précipité d'acide isatique formé est généralement volumineux, on le met sécher dans le vide en présence d'anhydride phosphorique. Les acides isolés secs peuvent être conservés plusieurs semaines sans altération. Ils sont purs pour l'analyse. Leur teinte varie du jaune à l'orangé. Ils sont très solubles dans l'alcool et l'éther. Ils donnent immédiatement avec les alcalis des solutions jaunes d'isatates alcalins, sans teinte violacée intermédiaire, comme en donnent les isatines non substituées sur l'azote.

Leur solution alcoolique ou aqueuse, jaune, prend la teinte de la solution de l'isatine correspondante par chauffage, ou mieux encore par addition d'acide chlorhydrique.

La fusion de ces acides est intéressante. Placés sur bloc Maquenne, puis chauffés progressivement, ils rougissent peu à peu et fondent exactement à la même température que l'isatine correspondante. Par

projection, ils ont un point de fusion spécifique inférieur à celui de l'isatine. Le liquide provenant de la fusion se solidifie immédiatement. Le solide obtenu a le point de fusion de l'isatine. La première fusion est accompagnée d'un petit bruissement dû au départ d'eau.

Quant aux acides isatiques alcoylés sur l'azote, leur stabilité est, comme nous l'avons dit, trop faible pour qu'ils puissent être obtenus à l'état sec et analysé. Pourtant on peut dans un grand nombre de cas en donner la couleur, car ils peuvent être observés pendant quelques minutes.

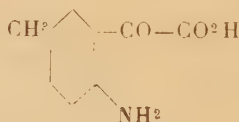
Nous avons préparé un certain nombre de sels de ces acides. Les sels de potassium sont jaunes, ils cristallisent généralement en paillettes avec de l'eau de cristallisation et sont solubles dans l'eau.

Le sel de baryum est d'obtention parfois facile ; il est également jaune.

A partir des sels de potassium ou de sodium solubles, nous avons obtenu les isatates insolubles par double décomposition.

Les sels de cuivre sont rouges, les sels de plomb orangés, les sels d'argent jaune pâle ; ceux-ci rougissent le nickel métallique.

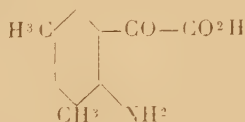
*Acide 5-méthylisatique
ou orthoamidoparaméthylphénylglyoxylique*



Nous dissolvons 2 g,5 de 5-méthylisatine dans une solution alcaline qui contient 2 g,5 de potasse caustique, dissoute dans 100^{cm} d'eau. La solution, d'abord vio-

lette, comme il était à prévoir, passe rapidement au jaune. On la refroidit dans la glace et l'on y ajoute un peu moins de la quantité calculée d'acide chlorhydrique, de manière que la préparation reste légèrement alcaline. L'acide paratolisatique précipite en flocons volumineux jaune pâle. On l'essore rapidement, on le lave à l'eau distillée et on le sèche dans le vide sur l'acide sulfurique. Sec, il est légèrement souillé d'isatine, qui forme de petits points rouges dans la masse jaune. En vue de purifier le produit, nous le reprenons par l'éther; l'acide seul passe en solution, mais, par évaporation, la lactamisation se produit et les cristaux obtenus contiennent une bien plus forte proportion d'isatine que ceux non traités par l'éther. L'acide qui n'a pas été soumis à ce dissolvant se dissout immédiatement en jaune dans les alcalis; aucune coloration violette, même très fugace, caractéristique de la dissolution de la 5-méthylisatine. Il est soluble dans l'alcool, et cette solution passe rapidement à l'orange à chaud, surtout en présence d'acide chlorhydrique. Il est soluble en jaune citron dans l'eau froide; aussi, lors de sa préparation, doit-on éviter de le laver trop abondamment. Il est aussi un peu soluble dans la benzine; sa solution jaune est moins altérable que celle fournie par les autres solvants. Il présente le phénomène du double point de fusion. Projeté à 132° sur le bloc Maquenne, il fond en un liquide rouge qui se solidifie; le solide formé fond vers 187°.

Acide 5.7-diméthylisatique
ou 2-amino-3.5-diméthylphényl-1-glyoxylique



Nous préparons une solution de 5.7-diméthylisatate de potassium par dissolution de l'isatine correspondante

dans une quantité mesurée de potasse à 10 pour 100. On refroidit dans la glace la solution jaune obtenue et l'on y ajoute de l'acide chlorhydrique en quantité presque suffisante pour neutraliser complètement la potasse employée. Il se forme un précipité jaune orangé volumineux, on l'essore à la trompe et on le lave à l'eau distillée. On le sèche dans le vide sur l'acide sulfurique. Cet acide se dissout en jaune, sans aucun virage violet, dans les alcalis. Il est un peu soluble dans l'eau et l'éther, bien soluble dans l'alcool. L'addition à la solution de quelques gouttes d'acide chlorhydrique provoque la transformation en isatine. Mais cette solution est relativement stable vis-à-vis de la chaleur; on peut la porter quelques instants à l'ébullition avant que la transformation en isatine soit complète. Spontanément, le produit même sec se transforme peu à peu en diméthylisatine. Le produit fond vers 215° avec un petit bruissement, le liquide rouge de fusion se resolidifie immédiatement et le solide obtenu fond à 242° , point de fusion de l'isatine.

Analyse.

Poids de substance		0,2518
» de gaz carbonique		0,5742
» d'eau		0,1295
		Calculé pour
	Trouvé.	$C^{10}H^{11}O^3N$.
C pour 100.....	62,21	62,17
H »	5,71	5,69

5.7-diméthylisatate de potassium. — On obtient ce sel par évaporation au bain-marie de la solution d'isatine dans la potasse. Ce sel est difficile à purifier à cause de sa grande solubilité dans l'eau et l'alcool. Nous l'obtenons sous forme d'une masse cristalline jaune vif, d'un aspect cireux.

5.7-diméthylisatate de baryum. — Il est de préparation facile, on dissout la 5.7-diméthylisatine dans l'eau de baryte. La dissolution se fait avec une coloration bleu violet fugace et la solution devient jaune.

On élimine l'excès de baryte par un courant de gaz carbonique. On filtre la solution, on la concentre, et l'isatate de baryum cristallise sous une forme qui dépend de la concentration : cristaux massifs, étoiles, feuilles de fougère.

5.7-diméthylisatate de plomb. — Le sel de baryum précédent a dans l'eau une solubilité qui convient bien pour préparer les autres sels par double décomposition. Le mélange des solutions aqueuses de 5.7-diméthylisatate de baryum et d'azotate de plomb donne, au bout de quelques instants, un précipité cristallin rouge orangé de 5.7-diméthylisatate de plomb.

5.7-diméthylisatate d'argent. — Il s'obtient par double décomposition entre l'azotate d'argent et le 5.7-diméthylisatate de baryum. Il se caillebotte facilement. Il est légèrement jaune et noircit immédiatement à la lumière solaire. Il présente la curieuse propriété de tacher de rouge sang par contact le nickel métallique. Nous avons tout d'abord attribué cette coloration à la formation d'un diméthylisatate de nickel, mais le diméthylisatate de baryum ne donne avec le chlorure de nickel, ni précipité, ni coloration.

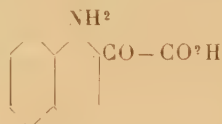
5.7-diméthylisatate de cuivre ($C^{10}H^{10}O^3N^2$) Cu. — On l'obtient par le mélange des solutions de chlorure cuivrique et de diméthylisatate de baryum. Il se forme une poudre cristalline rouge que l'on sèche dans le vide sur l'acide sulfurique. Il est insoluble dans l'eau et l'alcool, il se dissout facilement dans l'ammoniaque, même très étendue, avec une coloration verte. Il pré-

sente un point de décomposition avec bouillonnement à 214°.

Dosage de cuivre.

Poids de substance.....	0 ^g ,2024	
» d'oxyde de cuivre.....	0 ^g ,0370	
		Calculé
		pour
	Prouvé.	(C ¹⁰ H ⁷ O ² N) ² Cu.
Cu pour 100.....	14,60	14,22

Acide α-naphtisatique ou 1-aminonaphtyl-2-glyoxylique



Cet acide est déplacé facilement, par l'acide chlorhydrique, de son sel de potassium en solution aqueuse à 2 pour 100. Il faut éviter le moindre excès d'acide chlorhydrique et opérer sur la solution refroidie dans la glace. L'acide forme un précipité volumineux jaune orangé. On le filtre à la trompe sur une essoreuse refroidie, on le sèche dans le vide sur l'acide sulfurique à une température voisine de zéro.

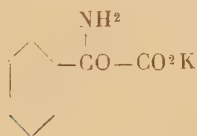
Ce produit est soluble dans l'alcool et dans l'éther. La solution éthérée donne des cristaux jaunes par évaporation. La solution alcoolique, additionnée de quelques gouttes de potasse, ne donne aucune coloration violette, caractéristique de l'α-naphtisatine. Chauffé progressivement, il rougit peu à peu et fond à 255°, point de fusion de l'α-naphtisatine. Projeté sur le bloc Maquenne vers 187° environ, il donne un liquide rouge qui se solidifie instantanément; le solide rouge formé fond à 255°.

Cet acide est assez stable vis-à-vis de la chaleur. Par chauffage de plusieurs heures à 140°-150°, sa perte de poids ne correspond pas encore à la disparition d'une

molécule d'eau ; il n'est donc pas transformé intégralement en isatine. Vers 180°-190° la transformation est rapide, mais il ne peut plus être question de mesure précise à cette température, car la tension de vapeur de l'isatine devient très appréciable. Par contre, en solution, le produit se lactamise beaucoup plus facilement. Quelques secondes d'ébullition suffisent pour transformer sa solution alcoolique en solution d'isatine, et à 25°, en une demi-heure environ, on obtient la même transformation en présence d'une goutte d'acide chlorhydrique. La déshydratation est nettement favorisée par la présence d'acide. La solution alcoolique centinormale, sous une épaisseur de 5^{mm}, n'absorbe que dans le violet extrême. En présence d'une goutte d'acide chlorhydrique, on voit la bande d'absorption se déplacer peu à peu vers le rouge pour atteindre le vert jaune. Le spectre est alors identique à celui de l' α -naptisatine, toutes choses égales d'ailleurs.

Analyse.

		α
Poids de substance.....		0,2184
» de gaz carbonique.....		0,5338
» d'eau.....		0,0842
		Calculé pour
	Trouvé.	C ¹² H ⁹ O ³ N.
C pour 100.....	66,66	66,97
H »	4,28	4,18

 α -naptisatate de potassium

Nous dissolvons à chaud l' α -naptisatine dans un léger excès de potasse caustique en solution aqueuse.

Après avoir passé par une coloration violet fugace, caractéristique de la dissolution alcaline des isatines non substituées sur l'azote, la solution est brun clair. La solution, amenée à une concentration convenable par évaporation au bain-marie, laisse déposer des cristaux par refroidissement. Le sel est recristallisé dans l'eau ou l'alcool. Il forme de petites aiguilles brun vert qui charbonnent à 260° . Desséché dans le vide en présence d'acide sulfurique, il ne perd plus de poids par chauffage dans l'étuve à 110° pendant 20 heures. Il cristallise anhydre, ce qui est confirmé par l'analyse.

Analyse.

Poids de substance.....	0 ^g ,2735	
» de sulfate de potassium.....	0 ^g ,0955	
	Calculé	
	pour	
	Trouvé.	$C^{12}H^8O^3NK$.
K pour 100.....	15,64	15,41

α -naphtisatate d'argent $C^{12}H^8O^3NAg$.

Il forme immédiatement un précipité jaune vert clair quand on traite une solution d' α -naphtisatate de potassium par une solution d'azotate d'argent. Ce sel essoré, lavé à l'eau distillée, encore humide, rougit le nickel métallique. Il peut rester plus d'une heure à la lumière sans altération apparente. Au bout de 3 jours, il est presque brun. Chauffé sec sur le bloc Maquenne, il reste inaltéré jusqu'à 170° ; vers 193° - 194° il donne en bouillonnant un résidu brillant d'aspect métallique.

Analyse.

Poids de substance.....	0 ^g ,2297
» d'argent.....	0 ^g ,0772

	Trouvé.	Calculé pour $\text{C}^{12}\text{H}^8\text{O}^3\text{N Ag}$.
Ag pour 100.....	33,61	33,53

α-naphtisatate de cuivre $(C^{12}H^8O^3N)^2Cu$.

Il s'obtient par double décomposition entre les solutions aqueuses de chlorure cuivrique et d'isatate de potassium. Il forme un précipité rouge brique soluble en vert dans l'ammoniaque. Il est abandonné pendant 24 heures en présence d'acide sulfurique dans le vide, avant le dosage.

Dosage de cuivre.

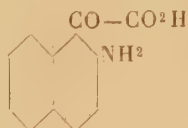
Poids de substance.....	0 ^g ,2260	
» d'oxyde de cuivre.....	0 ^g ,0380	
		Calculé
		pour
Trouvé.		(C ¹² H ⁸ O ³ N) ² Cu.
Cu pour 100.....	13,40	12,94

α-naphtisatate de plomb $(C^{12}H^8O^3N)^2Pb$.

Il s'obtient comme les sels précédents, on emploie l'azotate comme sel soluble de plomb. Le précipité d'abord orangé devient jaune. Il est très volumineux. Desséché dans le vide, il est anhydre, comme le montre l'analyse. Il présente un point de transformation à 1880.

Dosage de plomb.

Poids de substance.....	0 ^g ,2825	
» de sulfate de plomb.	0 ^g ,1327	
	Calculé	
	pour	
Trouvé.	(C ¹² H ⁸ O ³ N) ² Pb.	
Pb pour 100.....	32,07	32,59

Acide β -naphtisatique ou 2-aminonaphtyl-1-glyoxylique

Si nous nous plaçons dans des conditions identiques à celles qui nous avaient permis d'isoler l'acide α -naphtisatique, nous obtenons un précipité orangé, mais très instable, qui se cyclise immédiatement pour donner l'isatine correspondante. Cette transformation a lieu même dès l'addition des premières portions d'acide chlorhydrique. Nous n'avons donc pu isoler cet acide.

β -naphtisatate de potassium. — Ce sel peut être obtenu en traitant l'isatine par un excès de solution aqueuse de potasse caustique. Il se forme d'abord un isatinatate de potassium, peu soluble, violet foncé. Il semble avoir des reflets verts. Nous n'avons pas cherché à l'isoler de la solution. Ce β -naphtisatinatate se transforme rapidement au sein de l'eau en β -naphtisatate de potassium, sel dont la solution est jaune vert ou brun vert suivant les concentrations. Cette solution encore alcaline laisse déposer une poudre cristalline orangée, mais en présence de moins de potasse il se dépose de superbes paillettes jaune orangé qui ont l'éclat et le toucher des paillettes d'acide borique. Si l'on essaie de les faire recristalliser dans l'eau, elles sont notablement hydrolysées en potasse et β -naphtisatine. Il est intéressant de remarquer que cette hydrolyse n'avait pas lieu avec les sels de potassium des acides isatiques précédents, ce qui est en accord avec la cyclisation si facile de l'acide β -naphtisatique et avec la propriété qu'a la β -naphtisatine d'être insoluble. En présence d'un léger excès de potasse, on peut obtenir

des paillettes d'un jaune franc. Ce sel cristallise avec une molécule d'eau.

β-naphthisatate de cuivre $(C^{12}H^8O^3N)^2Cu$. — Il s'obtient par double décomposition entre les solutions aqueuses de *β*-naphthisatate de potassium et de chlorure cuivrique.

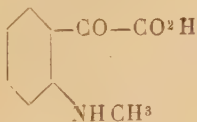
On obtient ainsi un précipité brun rouge soluble en vert dans l'ammoniaque et qui donne à l'alcool une coloration orangée. Il verdit vers 200° et ne semble plus subir de transformation jusqu'au-dessus de 300°. Par projection sur le bloc Maquenne à 240°, il bouillonne et donne un résidu brillant d'aspect métallique.

Dosage de cuivre.

Poids de substance.....	0 ^g ,2809	
» d'oxyde de cuivre.....	0 ^g ,0457	
		Calculé
		pour
	Trouve.	$(C^{12}H^8O^3N)^2Cu$.
Cu pour 100.....	12,99	12,94

Le sel de plomb se présente sous forme d'un précipité jaune qui devient gris rosé à la longue. Le sel d'argent est jaune et s'altère rapidement à la lumière en noir-cissant.

Acide N-méthylisatique
ou orthométhylaminophénylglyoxylique

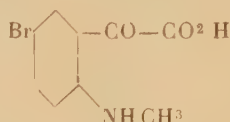


Ce corps n'est pas stable comme l'ont montré Fischer et Hess, qui le comparent à l'acide N-éthylisatique que Bæyer n'a pu isoler. La présence du groupe CH^3 sur l'azote diminue la stabilité de cet acide ; la lactamisation, comme nous avons pu le constater, est extrêmement facile. Kohn et Klein ⁽¹⁾ ont décrit un sel de baryum en

⁽¹⁾ KOHN et KLEIN, *Mon. f. Ch.*, (8), t. 33, 1912, p. 929.

cristaux jaunes solubles et un sel d'argent en aiguilles foncées.

Acide N-méthyl-5-bromoisatique
ou 2-méthylamino-5-bromophénylglyoxylique

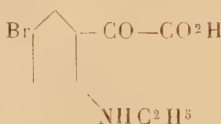


Nous avons entrevu cet acide qui est jaune, mais se lactamise facilement et donne l'isatine. Son sel d'argent est jaune et donne avec le nickel une combinaison rougeâtre. Le sel de cuivre est rouge et soluble en vert dans l'ammoniaque. Le sel de plomb est jaune orangé. Le sel de potassium est en paillettes jaunes brillantes qui offrent un point de transformation à 307°.

Acide N-éthylisatique
ou orthoéthylaminophénylglyoxylique.

La transformation d'un isatate alcalin en isatine par acidulation a été bien observée par Bæyer (1). Nous avons pu constater que l'acide éthylisatique se forme, mais se cyclise immédiatement en éthylisatine plus rouge.

Acide N-éthyl-5-bromoisatique
ou 2-éthylamino-5-bromophénylglyoxylique

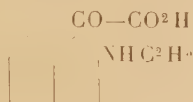


Cet acide est jaune clair, il s'obtient par déplacement, par l'acide acétique, de son sel de potassium. Mais le déplacement n'est que partiel, car l'addition d'acide chlorhydrique aux eaux mères donne encore un précipité abondant d'acide isatique, qui, orangé, vire rapide-

(1) A. VON BÆYER, *D. ch. G.*, t. XVI, 1883, p. 1188.

ment au rouge par suite de sa transformation en isatine. Il présente un point de transformation à 115°, le liquide de fusion est jaune foncé, il est soluble dans l'éther. Le sel de potassium forme de belles paillettes jaunes brillantes, assez peu solubles dans l'eau ; il est soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans la benzine. Il se transforme à 265° et charbonne. Le sel de cuivre est brun rouge et soluble en vert dans l'ammoniaque. Le sel de plomb est orangé et le sel d'argent jaune clair.

Acide N-éthyl-β-naphtisatique
ou 2-monoéthylaminonaphtyl-1-glyoxylique



Cet acide se forme par addition d'acide chlorhydrique à une solution aqueuse de N-éthyl-β-naphtisate de potassium. Il est orangé, mais se transforme aussitôt, même si la liqueur est refroidie dans la glace, en N-éthyl-β-naphtisatine, rouge violacé.

D'après la théorie de Bæyer, la lactamisation de l'acide N-éthyl-β-naphtisatique doit être plus facile que celle de l'acide β-naphtisatique. Nous n'avons pas fait de mesure précise sur la transformation des acides libres, mais nous avons pu constater que les sels du premier acide sont plus hydrolysables que ceux de l'acide β-naphtisatique, ce qui serait une preuve en faveur de cette manière de voir.

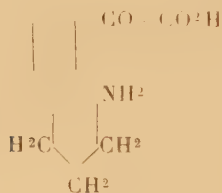
N-éthyl-β-naphtisate de potassium. — L'éthyl-β-naphtisatine se dissout bien dans la potasse et donne une solution jaune orangé. Par concentration de la solution, il se dépose des paillettes rouge orangé ; si l'on essaie de les faire recristalliser dans l'eau, elles sont hydrolysées et contiennent de l'éthyl-β-naphtisatine.

Cette hydrolyse est augmentée par chauffage. Ces paillettes, dissoutes dans l'eau bouillante, laissent un résidu rouge d'isatine insoluble.

Sel de cuivre. — On emploie, pour le préparer, une solution d'éthyl- β -naphtisate de potassium, débarrassée par filtration de l'isatine qui le souille. Par action du chlorure de cuivre, on obtient un précipité brun orangé qui passe rapidement au rouge violacé; il y a mise en liberté d'isatine.

Le sel de plomb, orangé clair, s'hydrolyse de la même manière et prend une teinte violacée. On peut extraire à l'alcool la N-éthyl- β -naphtisatine formée.

*Acide 1,7-triméthylène-isatique
ou acide tétrahydroquinoléine-8-glyoxylique*



La stabilité de cet acide isatique est de l'ordre de celle de l'acide N-éthylisatique; il est jaune orangé. Nous en avons préparé le

Sel de potassium. — Il est stable et s'obtient, comme les autres isatates alcalins, par dissolution de l'isatine dans la potasse et concentration de la solution. Il est bien soluble dans l'eau, mais on peut cependant le faire recristalliser dans ce solvant par refroidissement; il forme de belles paillettes brillantes d'un jaune franc. Il cristallise avec une molécule d'eau comme le montre l'analyse.

Dosage.

Poids de substance.....		g
» d'eau.....		0,2203
» de sulfate de potassium.....		0,0139
		0,0734
		Calculé
	Trouvé.	pour
		$C^{11}H^{10}O^3NK, H^2O.$
Eau pour 100.....	6,30	6,97
K »	14,94	14,94

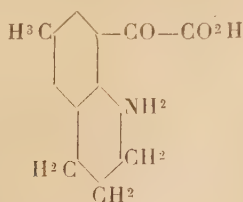
Sel de cuivre. — C'est un précipité d'un beau rouge, insoluble dans l'eau, soluble en vert dans l'ammoniaque. Il présente un point de décomposition vers 155°; il est insoluble dans l'eau.

Sel de plomb. — Il forme un précipité jaune, stable. Il fond vers 158° en un liquide rouge.

Dosage.

Poids de substance.....		0 ^g ,2710
» de sulfate de plomb.....		0 ^g ,1305
		Calculé
	Trouvé.	pour
		$(C^{11}H^{10}O^3N)^2Pb.$
Pb pour 100.....	32,90	33,60

*Acide 1.7-triméthylène-5-méthylisatique
ou méthyl-6-tétrahydroquinoléine-8-glyoxylique*



Comme le précédent, il a une existence éphémère, mais donne aussi des sels stables.

Sel de potassium $C^{12}H^{12}O^3NK, H^2O.$ — La 5-méthyl-1.7-triméthylène-isatine se dissout à chaud facilement

dans la potasse. La solution jaune de concentration suffisante donne par refroidissement de belles paillettes jaunes, brillantes, bien solubles dans l'eau. On se sert de ce solvant pour faire recristalliser le produit, qui cristallise avec une molécule d'eau.

Dosage.

Poids de substance.....		0,2355
» d'eau.....		0,0165
» de sulfate de potassium.....		0,0773
		Calculé pour
Trouvé.		$C^{12}H^{12}O^3NK, H^2O.$
Eau pour 100.....	7,00	6,54
K " "	14,72	14,18

Sel de cuivre. — Il est rouge, insoluble dans l'eau, soluble en vert dans l'ammoniaque; il fond vers 160°.

Dosage du cuivre.

Poids de substance.....		0,1730
» d'oxyde de cuivre.....		0,0272
		Calculé pour
Trouvé.		$C^{12}H^{12}O^3N Cu.$
Cu pour 100.....	12,56	12,71

*Acide 1:7-(α -méthyltriméthylène)-5-méthylisatique
ou 6-méthyltétrahydroquinaldine-8-glyoxylique.*

Il n'a pas été isolé. Analogue au précédent, il donne des sels stables. Nous sommes arrivé au sel de cuivre rouge et au sel d'argent jaune pâle, par l'intermédiaire du sel de baryum. Celui-ci précipite cristallisé d'une solution concentrée d'isatine dans l'eau de baryte. Il suffit d'avoir soin de se débarrasser de l'excès de baryte par un courant de gaz carbonique. La forme cristalline de ce sel dépend de la température à laquelle se fait le dépôt.

CONCLUSIONS.

En résumé, nous avons apporté une contribution à l'étude de l'action des éthers mésoxaliques sur les amines aromatiques et à la connaissance de la série indolique.

Nous sommes arrivé à une synthèse commode d'éthers dioxindol-3-carboniques. Ces corps permettent d'accéder facilement aux dioxindols et aux isatines.

La réaction est d'un intérêt particulier en ce qui concerne les dioxindols. Toutes les méthodes, employées jusqu'ici pour la préparation des homologues du dioxindol, prenaient pour point de départ les isatines correspondantes.

La préparation de ces deux groupes de composés : dioxindols et isatines, à partir des éthers dioxindols-3-carboniques, se fait avec un excellent rendement. Les produits obtenus sont purs.

D'autre part, nous avons pu mettre en évidence l'existence des acides isatiques. Jusqu'ici, seul le type de la série était connu et encore assez incomplètement. Nous en avons isolé un certain nombre et préparé quelques-uns de leurs sels métalliques.

Vu et approuvé :

Paris, le 26 juin 1918.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DES SCIENCES,
PAUL APPELL.

Vu et permis d'imprimer :

Paris, le 26 juin 1918.

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
L. POINCARÉ.

SECONDE THÈSE.

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Absorption de la lumière par les matières colorantes.

Vu et approuvé :

Paris, le 26 juin 1918.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DES SCIENCES,

PAUL APPELL.

Vu et permis d'imprimer :

Paris, le 26 juin 1918.

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

L. POINCARÉ.

PARIS. — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}

59191 Quai des Grands-Augustins, 55.
